



---

---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
CARRERA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA

Evaluación del efecto Hipoglucemiante de un extracto acuoso de  
*Trichocereus peruvianus*, en un modelo de ratones CD1

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO.

P R E S E N T A :

Alicia Fabiola Torres Luna

DIRECTOR DE TESIS: Dr. Rubén Marroquín Segura

ASESOR DE TESIS: Dr. José Luis Alfredo Mora Guevara

México, D.F. 2013

**AGRADECIMIENTO AL PROYECTO PAPIME PE203613**

*“Nuestra lealtad es para las especies y el planeta.*

*Nuestra obligación de sobrevivir no es sólo para nosotros mismos  
sino también para ese cosmos, antiguo y vasto del cual derivamos”.*

*Carl Sagan*

*“Cada esfuerzo por clarificar lo que es ciencia y de generar entusiasmo  
popular sobre ella es un beneficio para nuestra civilización global.*

*Del mismo modo, demostrar la superficialidad de la superstición,  
la pseudociencia, y el fundamentalismo religioso  
es un servicio a la civilización.”*

*Carl Sagan*

## CONTENIDO

---

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| Resumen                               | 1  |
| Introducción                          | 3  |
| 1 Marco teórico                       | 6  |
| 1.1 Definición de Diabetes Mellitus   | 6  |
| 1.1.1 Estadios clínicos               | 8  |
| 1.1.2 Tipos etiológicos               | 9  |
| 1.1.2.1 Diabetes mellitus tipo 1      | 10 |
| 1.1.2.2 Diabetes mellitus tipo 2      | 10 |
| 1.1.2.3 Otros tipos específicos       | 12 |
| 1.2 Factores de riesgo                | 14 |
| 1.3 Diagnóstico                       | 14 |
| 1.4 Complicaciones                    | 15 |
| 1.5 Epidemiología                     | 16 |
| 1.5.1 Estadísticas de Diabetes        | 18 |
| 1.6 Tratamiento                       | 19 |
| 1.6.1 Manejo no farmacológico         | 19 |
| 1.6.2 Tratamiento farmacológico       | 20 |
| 1.6.3 Hiperglucemia                   | 20 |
| 1.6.4 Hipoglucemia                    | 21 |
| 1.6.5 Agentes hipoglucemiantes orales | 21 |

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| 1.6.5.1 Sulfonilureas                                            | 22 |
| 1.6.5.2 Biguanidas                                               | 24 |
| 1.6.5.3 Inhibidores de la $\alpha$ -glucosidasa                  | 25 |
| 1.6.5.4 Tiazolidinedionas                                        | 25 |
| 1.6.5.5 Metiglinidas                                             | 26 |
| 1.6.5.6 Incretin-miméticos                                       | 27 |
| 1.6.6 Utilización de insulina                                    | 28 |
| 1.7 Metabolismo de la glucosa                                    | 28 |
| 1.7.1 Insulina                                                   | 30 |
| 1.8 Experimentación biomédica en animales                        | 32 |
| 1.8.6 Modelos experimentales utilizados para el estudio de la DM | 34 |
| 1.8.1.1 Modelo animal normo glucémico                            | 36 |
| 1.8.1.2 Modelo animal de carga de glucosa oral                   | 36 |
| 1.8.1.3 Modelo animal de inducción química de DM                 | 37 |
| 1.8.2 Técnicas de comprobación de actividad terapéutica          | 37 |
| 1.9 Cactus <i>Trichocereus peruvianus</i>                        | 40 |
| 1.9.1 Clasificación                                              | 40 |
| 1.9.2 Descripción                                                | 41 |
| 1.9.3 Cultivo de <i>Trichocereus peruvianus</i>                  | 41 |
| 1.9.4 Química                                                    | 42 |
| 1.9.5 Propiedades                                                | 43 |

|    |                                                                     |    |
|----|---------------------------------------------------------------------|----|
| 2  | Planteamiento del problema                                          | 45 |
| 3  | Justificación                                                       | 46 |
| 4  | Objetivos                                                           | 47 |
|    | 4.6 General                                                         | 47 |
|    | 4.7 Específicos                                                     | 47 |
| 5  | Hipótesis                                                           | 47 |
| 6  | Diseño experimental                                                 | 48 |
| 7  | Métodos                                                             | 51 |
|    | 7.1 Obtención del extracto acuoso de <i>Trichocereus peruvianus</i> | 51 |
|    | 7.2 Metodología para la prueba de actividad hipoglucemiante         | 52 |
| 8  | Resultados                                                          | 55 |
| 9  | Análisis de resultados                                              | 60 |
| 10 | Conclusiones                                                        | 64 |
|    | Anexo 1                                                             | 65 |
|    | Anexo 2                                                             | 69 |
|    | Glosario                                                            | 77 |
| 11 | Referencias                                                         | 88 |

## RESUMEN

---

La diabetes mellitus es un síndrome endocrino y un problema de salud pública que afecta a todas las sociedades, sin importar su estado de desarrollo. La información etnobotánica mundial reporta más de 800 plantas para el control de la diabetes mellitus. A la luz de los modernos avances en botánica, fotoquímica, farmacología, farmacocinética, farmacodinamia y toxicología, el conocimiento tradicional y popular sobre las propiedades medicinales de las plantas deberá ser constatado y validado para garantizar una terapia adecuada, eficaz y con la menor incidencia de ocasionar riesgos para el paciente. El estudio de hipoglucemiantes naturales puede llevar al desarrollo de fármacos con utilidad terapéutica potencial para el tratamiento de la diabetes.

Este estudio tuvo como propósito obtener un extracto acuoso del cactus *Trichocereus peruvianus*, el cual se obtuvo mediante una técnica de extracción mecánica, seguido de un proceso de concentración del mismo por medio de un rotavapor, para después evaluar su supuesta actividad hipoglucemiante sobre los niveles de glucosa en un modelo experimental de ratones con hiperglucemia temporal, inducida por una carga de glucosa. Se utilizó un modelo animal que se asemeja a la Diabetes Mellitus tipo 2, cuyo tratamiento es con agentes hipoglucemiantes orales. Se trataron 3 grupos de ratones con dosis de 25, 50 y 100 mg/kg del extracto respectivamente, 2 grupos de ratones se trataron con estándares de referencia Glibenclamida y Tolbutamida y un grupo testigo negativo

se trató con solución salina. Se midieron los niveles de glucemia a diferentes tiempos durante 240 min.

Los resultados se analizaron utilizando un paquete estadístico SPSS versión 21 para ambiente Windows. Se manejó un nivel de significancia  $p < 0.05$ .

El extracto acuoso de *Trichocereus peruvianus*, no mostro efecto hipoglucemiante como se esperaba, sin embargo se encontró que tiene actividad hiperglucemiante ya que aumentó los niveles de glucemia en los ratones tratados con el mismo, por hiperglucemia temporal, inducida por una carga de glucosa, utilizando un modelo animal que asemeja la Diabetes mellitus tipo 2, cuyo tratamiento es con agentes hipoglucemiantes orales.

## INTRODUCCIÓN

---

La Diabetes Mellitus es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracteriza por concentraciones elevadas de glucosa en sangre. Los factores de riesgo más importantes son el sobrepeso y obesidad, que se asocian con inactividad física y alimentación inadecuada. Su evolución es silenciosa, progresiva e irreversible que requiere de un manejo con perspectiva dinámica, estructurada, integral, del equipo multidisciplinario, enfocado en el paciente; para su prevención, control y limitación del daño.<sup>1-3</sup> Se estima que existen en el mundo, 170 millones de personas afectadas por diabetes mellitus, el cual se duplicara para el año 2030. En el caso de México se estima que 6.8 millones de afectados aumentara a 11.9 millones con un incremento del 175%.<sup>2, 7</sup>

El tratamiento de la diabetes mellitus se basa en cuatro aspectos fundamentales: educación, dieta, ejercicio y fármacos. El tratamiento farmacológico más común de diabetes mellitus es con agentes hipoglucemiantes orales (sulfonilureas y Biguanidas) y/o insulina. Se han logrado avances muy importantes en el tratamiento de esta enfermedad, pero aproximadamente un tercio de los pacientes siguen empleando hierbas como tratamientos alternativos. La información etnobotánica mundial reporta más de 800 plantas que se utilizan para el control de la diabetes mellitus y, aproximadamente, 150 de estas existen en México.<sup>19</sup>

El empleo de las plantas medicinales con fines curativos es una práctica que se ha empleado desde tiempo inmemorial. Durante mucho tiempo los remedios



naturales, y especialmente las plantas medicinales, fueron el principal e incluso el único recurso de que disponían los médicos. Esto hizo que se profundizara en el conocimiento de las especies vegetales que poseen propiedades medicinales y ampliara su experiencia en el empleo de los productos que de ellas se extrae. El estudio de hipoglucemiantes naturales puede llevar al desarrollo de fármacos con utilidad terapéutica potencial para el tratamiento de la diabetes. El conocimiento tradicional y popular sobre las propiedades medicinales de las plantas deberá ser constatado y validado para garantizar una terapia adecuada, eficaz y con la menor incidencia de ocasionar riesgos para el paciente.<sup>20</sup>

Es por esto que, la Organización Mundial de la Salud recomienda la evaluación farmacológica y toxicológica de estos hipoglucemiantes naturales.<sup>33</sup>

*Trichocereus peruvianus* es un cactus originario de Perú, es conocido popularmente como “Antorcha peruana”, “San Pedro Macho”, “Huachuma”, “Aguacolla”, “Cimarrón”, “Gigantón”, “Huando”, etc. y solo superado por el “San Pedro” (*T. Pachanoi*) es uno de los cactus más utilizados por el chamanismo debido a sus poderes “divinos”, ya que debido a los alcaloides contenidos en él, posee propiedades psicoactivas que provocan alucinaciones, pero también se sabe, según esta cultura el cactus posee propiedades medicinales, dentro de las cuales se le atribuyen propiedades hipoglucemiantes.<sup>34</sup>

No está publicado ningún estudio sobre la actividad hipoglucemiante del cactus *Trichocereus peruvianus*, por lo que se considera necesario realizar estudios sistemáticos para evaluar de manera tangible si esa actividad está presente en el cactus.

En este estudio se investigan los efectos del extracto acuoso del cactus *Trichocereus peruvianus* sobre los niveles de glucosa sérica en ratones CD1 con hiperglucemia temporal, inducida por una carga de glucosa, utilizando un modelo animal que asemeja la Diabetes mellitus tipo 2, cuyo tratamiento es con agentes hipoglucemiantes orales.

# 1 MARCO TEORICO

---

La diabetes mellitus es un grupo de trastornos heterogéneos metabólicos que se caracteriza por hiperglucemia crónica. Algunas formas de la enfermedad se caracterizan atendiendo a su etiología o patogenia específicas, pero la etiología subyacente de las formas más frecuentes sigue siendo desconocida. Independientemente de la etiología, la diabetes evoluciona atravesando varios estadios clínicos a lo largo de su historia natural. <sup>1, 2</sup>

## 1.1 Definición de Diabetes Mellitus

Según la NOM-015 la definición de diabetes es la siguiente: enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales, y que se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, lo que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas.<sup>3</sup>

Cuando se expresa en su plenitud, la diabetes se caracteriza por hiperglucemia en ayunas, pero la enfermedad también se reconoce en las etapas menos manifiestas, principalmente por presencia de intolerancia a la glucosa. Los efectos de la Diabetes Mellitus consisten en daños, disfunción y fracaso a largo plazo de varios órganos, especialmente los ojos, los riñones, el corazón y los vasos sanguíneos. La diabetes puede presentarse con los síntomas característicos como

sed, poliuria, visión borrosa, pérdida de peso y polifagia y, en sus formas más graves, con cetoacidosis o hiperosmolaridad no cetósica que, en ausencia de un tratamiento eficaz, provocan estupor, coma y la muerte. A menudo, los síntomas no son intensos, incluso pueden estar ausentes. Es bastante frecuente que mucho tiempo antes de establecer el diagnóstico exista una hiperglucemia suficiente para causar cambios funcionales patológicos. Por tanto, la diabetes se descubre a menudo a causa de resultados anómalos en un análisis de sangre o de orina rutinario, o por la presencia de una complicación. En algunos casos la diabetes es evidente de forma intermitente, como sucede por ejemplo, con la intolerancia a la glucosa en el embarazo o diabetes gravídica, que puede remitir después del parto.<sup>1-4</sup>

En algunos sujetos, la probabilidad de desarrollar diabetes se reconoce incluso antes de que sean evidentes las alteraciones de la tolerancia a la glucosa. La mayoría de los casos de diabetes se pueden clasificar en dos amplias categorías etiopatogénicas, que ahora se denominan diabetes tipo 1 y tipo 2, aunque tampoco se sabe hasta qué punto se trata de entidades heterogéneas. Dado que cada vez se conoce la etiología específica de un número cada vez mayor de formas de diabetes, la clasificación clínica actual, que fue propuesta por la American Diabetes Association (ADA) en 1997 y adoptada por la OMS en 1999, sustituyendo a la clasificación de la OMS previamente reconocida a escala internacional, clasifica actualmente la diabetes según el estadio clínico y los tipos etiológicos. El estadio clínico refleja el avance de la enfermedad a través de los distintos estadios en su historia natural y que un sujeto puede avanzar o retroceder de un estadio a otro.

### 1.1.1 Estadios clínicos

Los sujetos que finalmente desarrollen diabetes atravesaran varios estadios clínicos. Inicialmente, la regulación de la glucosa es normal y no se identifican anomalías de la glucemia, ni siquiera si estos sujetos se someten a una prueba de sobrecarga oral de glucosa (PSOG). Este estadio se sigue de un periodo de duración variable en el que se altera la regulación de la glucosa. Los pacientes pueden tener alguna anomalía de la glucemia en ayunas o, si se realiza una PSOG, demostrar alteración de la tolerancia a la glucosa. La diabetes propiamente dicha se caracteriza por anomalías notables de la glucemia en ayunas o de la tolerancia a la glucosa o por ambas. Una vez que se desarrolla la enfermedad, la glucemia puede controlarse mediante modificaciones de los hábitos de vida, como dieta y aumento de la actividad física en algunos pacientes, mientras que en otros necesitan insulina o antidiabéticos orales para su control o para prevenir la cetosis y la cetoacidosis.<sup>4</sup>

Todos los sujetos con diabetes se pueden clasificar según el estadio clínico, independientemente de la etiología subyacente de la enfermedad. El estadio de la glucemia puede cambiar con el tiempo, dependiendo de la magnitud del proceso morboso subyacente. Es posible que la enfermedad este presente, pero aun no haya progresado suficientemente como para provocar alteraciones clínicamente identificables en el metabolismo de la glucosa. El riesgo de progresar a diabetes es alto en los sujetos que tienen alteraciones de la regulación de la glucosa.<sup>4</sup>

### 1.1.2 Tipos etiológicos

La clasificación etiológica de la diabetes mellitus que recomiendan actualmente la OMS y la ADA se presenta en la siguiente tabla.<sup>4</sup>

Tabla 1. Clasificación etiológica de las alteraciones de la glucemia

Tipo 1 (destrucción de células beta, que provoca insuficiencia absoluta de insulina)

A. Auto inmunitaria

B. Idiopática

Tipo 2 (puede variar en una forma en la que predomina la resistencia a la insulina con insuficiencia relativa de insulina a una forma en la que predomina el defecto de la secreción con o sin resistencia a la insulina)

Otros tipos específicos (Véase Tabla 2)

- ✓ Defectos genéticos de la función de las células beta
- ✓ Defectos genéticos de la acción de la insulina
- ✓ Enfermedades del páncreas exocrino
- ✓ Endocrinopatías
- ✓ Inducida por fármacos o sustancias químicas
- ✓ Infecciones
- ✓ Formas infrecuentes de diabetes de mediación inmunitaria
- ✓ Otros síndromes genéticos que en ocasiones se asocian a diabetes

Diabetes gravídica

Para las formas más frecuentes de diabetes mellitus se han adoptado los términos diabetes tipo 1 y tipo 2.<sup>4</sup>

#### 1.1.2.1 Diabetes Mellitus tipo 1

La diabetes tipo 1 es la forma de la enfermedad que se debe principalmente a la destrucción de las células beta. Esto provoca a menudo un tipo de diabetes en el que se necesita insulina para la supervivencia. Los pacientes que sufren diabetes tipo 1 son metabólicamente normales antes de que la enfermedad se manifieste clínicamente, pero el proceso de destrucción de las células beta puede detectarse antes por la presencia de determinados anticuerpos.<sup>4</sup>

#### 1.1.2.2 Diabetes Mellitus tipo 2

La diabetes tipo 2 es la forma más frecuente de diabetes. Se caracteriza por trastornos de la acción y la secreción de la insulina; cualquiera de los dos puede ser la característica predominante. Habitualmente se detectan ambos en el momento en que la diabetes se manifiesta en la clínica. Si bien se desconoce la etiología específica de esta forma de diabetes no hay destrucción auto inmunitaria de las células beta.<sup>4</sup> Los pacientes con diabetes tipo 2 suelen mostrar resistencia a la insulina y una insuficiencia de insulina relativa, más que absoluta. En el momento del diagnóstico de la diabetes, y a menudo a lo largo de su vida, estos pacientes no necesitan tratamiento con insulina para sobrevivir, aunque podrían

requerirla en las fases finales para el control de la glucemia. Esta forma de diabetes se asocia a un fracaso progresivo de las células beta conforme evoluciona la diabetes. Rara vez aparece cetoacidosis espontanea, que puede presentarse por el estrés asociado a otras alteraciones como una infección.<sup>4, 5</sup>

El riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 aumenta con la edad, la obesidad y la inactividad física. La frecuencia de diabetes tipo 2 varía considerablemente en algunos subgrupos raciales o étnicos.<sup>4, 5</sup>

| <div>Tipos</div> <div>Etapas</div> | Normoglucemia                                                                        | Hiperglucemia                                 |                      |                                                                                          |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | Regulación normal de la glucosa                                                      | Alteración de glucosa en ayunas (prediabetes) | No requiere insulina | Diabetes Mellitus<br>Requiere insulina para control<br>Requiere insulina para sobrevivir |
| Tipo 1 *                           |  |                                               |                      |                                                                                          |
| Tipo 2                             |  |                                               |                      |                                                                                          |
| Otros tipos específicos **         |  |                                               |                      |                                                                                          |
| Diabetes Gestacional **            |  |                                               |                      |                                                                                          |

Figura 1. Trastornos de la glucemia: tipos etiológicos y etapas. \* Incluso después de la presentación de la cetoacidosis, estos pacientes pueden regresar brevemente a la normoglucemia sin necesidad de tratamiento continuo. \*\* En raras ocasiones, los pacientes en estas categorías puede requerir insulina para sobrevivir.<sup>6</sup>



### 1.1.2.3 Otros tipos específicos de diabetes

Existen otros tipos específicos en los que puede identificarse el defecto o proceso subyacente de una forma relativamente específica o que tienen otros rasgos distintivos o característicos, como son algunos de los tipos de diabetes secundarios a otras afecciones específicas o que se asocian a enfermedades o síndromes particulares de etiología diferenciada.<sup>4</sup>

Las categorías y muchas de las causas de otros tipos específicos de diabetes se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2. Otros tipos específicos de diabetes <sup>4</sup>**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Defectos genéticos de la función de las células beta</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Cromosoma 20, HNF4a (MODY1)</li> <li>*Cromosoma 7, glucocinasa (MODY2)</li> <li>*Cromosoma 12, HNF1a (MODY3)</li> <li>*Cromosoma 13, IPF1 (MODY4)</li> <li>*ADN mitocondrial, mutación A3243G</li> </ul>     | <p><b>Enfermedad del páncreas exocrino</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Pancreatopatía</li> <li>*Pancreatitis</li> <li>*Traumatismo</li> <li>*Neoplasia</li> <li>*Fibrosis quística</li> <li>*Hemocromatosis</li> </ul>                                                                                                              |
| <p><b>Defectos genéticos de la acción de la insulina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Tipo A, resistencia a la insulina</li> <li>*Leprechaunismo</li> <li>*Síndrome de Rabson-Mendenhall</li> <li>*Diabetes lipoatrófica</li> <li>*Otros</li> </ul>                                                      | <p><b>Endocrinopatías</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Síndrome de Cushing</li> <li>*Acromegalia</li> <li>*Feocromocitoma</li> <li>*Glucagonoma</li> <li>*Somatostatina</li> <li>*Otros</li> </ul>                                                                                                                                   |
| <p><b>Otros síndromes genéticos que en ocasiones se asocian a diabetes.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Síndrome de Down</li> <li>*Ataxia de Friedreich</li> <li>*Enfermedad de Huntington</li> <li>*Síndrome de Klinefelter</li> <li>*Porfiria</li> <li>*Síndrome de Turner</li> <li>*Otros</li> </ul> | <p><b>Inducidas por fármacos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Acido nicotínico</li> <li>*Glucocorticoides</li> <li>*Hormona tiroidea</li> <li>*Agonistas alfaadrenérgicos</li> <li>*Agonistas betaadrenérgicos</li> <li>*Tiazidas</li> <li>*Fenitoina</li> <li>*Pentaminida</li> <li>*Pirimidil</li> <li>*Interferón alfa</li> </ul> |
| <p><b>Formas infrecuentes de diabetes de mediación inmunitaria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Síndrome autoinmunitario de insulina</li> <li>*Anticuerpos frente al receptor de la insulina</li> </ul>                                                                                                  | <p><b>Infecciones</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Rubéola congénita</li> <li>*Citomegalovirus</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                            |

## 1.2 Factores de riesgo

Los factores de riesgo son: sobrepeso y obesidad, sedentarismo, familiares de primer grado con diabetes,  $\geq 45$  años de edad, las mujeres con antecedentes de productos macrosómicos ( $>4$  kg) y/o con antecedentes obstétricos de diabetes gestacional, mujeres con antecedente de ovarios poliquísticos; asimismo, se considera dentro de este grupo a las personas con hipertensión arterial ( $\geq 140/90$ ), dislipidemias (colesterol HDL  $\leq 40$  mg/dl, triglicéridos  $\geq 250$  mg/dl), a los pacientes con enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica, insuficiencia vascular cerebral, o insuficiencia arterial de miembros inferiores) y con antecedentes de enfermedades psiquiátricas con uso de antipsicóticos.<sup>3</sup>

## 1.3 Diagnóstico

Se establece el diagnóstico de prediabetes cuando la glucosa de ayuno es igual o mayor a 100 mg/dl y menor o igual de 125 mg/dl (GAA) y/o cuando la glucosa dos horas post-carga oral de 75 g de glucosa anhidra es igual o mayor a 140 mg/dl y menor o igual de 199 mg/dl (ITG).<sup>3</sup>

Se establece el diagnóstico de diabetes si se cumple cualquiera de los siguientes criterios: presencia de síntomas clásicos y una glucemia plasmática casual  $\geq 200$  mg/dl; glucemia plasmática en ayuno  $\geq 126$  mg/dl; o bien glucemia  $\geq 200$  mg/dl a las dos horas después de una carga oral de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua, sin olvidar que en la prueba de ayuno o en la PTOG, o en ausencia de

síntomas inequívocos de hiperglucemia, estos criterios se deben confirmar repitiendo la prueba en un día diferente.<sup>3</sup>

#### 1.4 Complicaciones

Independientemente del tipo de diabetes mellitus, un nivel elevado de azúcar en la sangre conduce a las siguientes enfermedades:

- Daño de los pequeños vasos sanguíneos (microangiopatía)<sup>1</sup>
- Daño de los nervios periféricos (polineuropatía).<sup>1</sup>
- Síndrome del pie diabético (heridas difícilmente curables y la mala irrigación sanguínea de los pies, puede conducir a laceraciones y eventualmente a la amputación de las extremidades inferiores.)<sup>1</sup>
- Daño a la retina (retinopatía).<sup>1</sup>
- Daño renal (nefropatía).<sup>1</sup>
- Hígado graso o hepatitis de hígado graso (adipohepatia)
- Daño en los vasos sanguíneos grandes (macroangiopatía): trastorno que conduce a infartos, apoplejías y trastornos de la circulación sanguínea en las piernas.<sup>1</sup>
- Hiperglucemia que es la elevación del nivel de glucosa en sangre por encima de los 110 mg/dL en ayunas o 180 mg/dL en valor posprandial.<sup>1</sup>

- Hipoglucemia es la disminución del nivel de glucosa en sangre por debajo de los 50 mg/dL. Puede ser consecuencia de ejercicio físico no habitual o sobreesfuerzo, sobredosis de la insulina, cambio en el lugar habitual de la inyección, ingesta insuficiente de hidratos de carbono, diarreas, etc.<sup>1</sup>
- Coma diabético es la consecuencia más grave de la diabetes, pueden presentarse valores de glucosa en la sangre de 1000 mg/dL, generando una sobre acidificación de la sangre (acidosis metabólica). Este coma es ocasionado por infecciones, errores en la alimentación (demasiados carbohidratos) o por una dosificación errónea de la insulina.<sup>1-4</sup>

### 1.5 Epidemiología

La diabetes afecta actualmente a más de 371 millones de personas en el mundo y se espera que alcance los 552 millones en 2030. La mayoría de los casos se presentan en países en vías de desarrollo.<sup>2</sup>

La epidemia de la diabetes mellitus (DM) es reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una amenaza mundial. En 2007 se registraron 1.1 millones de muertes debidas a la diabetes, de las cuales alrededor de 80% ocurrieron en países de ingresos bajos o medios, que en su mayoría se encuentran menos preparados para enfrentar esta epidemia.<sup>3</sup>

De acuerdo a los resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA), la prevalencia nacional de diabetes mellitus en hombres y mujeres adultos de más de 20 años fue de 7.5% (IC95% 7.1-7.9), lo que representa 3.6 millones de casos prevalentes, de los cuales 77% contaba con diagnóstico médico previo. La prevalencia fue ligeramente mayor en mujeres (7.8%) respecto de los hombres (7.2%).<sup>3</sup>

En México, la DM ocupa el primer lugar en número de defunciones por año, tanto en hombres como en mujeres las tasas de mortalidad muestran una tendencia ascendente en ambos sexos con más de 70 mil muertes y 400,000 casos nuevos anuales, cabe señalar que según la Dirección General de Información en Salud en el 2007 hubo un número mayor de defunciones en el grupo de las mujeres (37,202 muertes) comparado con el de los hombres (33,310), con una tasa 69.2 por 100,000 habitantes en mujeres y de 64 en hombres, diferencias importantes a considerar en las acciones preventivas, de detección, diagnóstico y tratamiento de este padecimiento.

La diabetes no es un factor de riesgo cardiovascular. Es un equivalente de enfermedad cardiovascular debido a que el riesgo de sufrir un desenlace cardiovascular es igual al de la cardiopatía isquémica.<sup>3</sup>

### 1.5.1 Estadísticas diabetes

La Organización Mundial de la Salud reporta en enero del 2012 que: <sup>7,8</sup>

- ✓ Más del 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y medios.
- ✓ Casi la mitad de esas muertes corresponden a personas de menos de 70 años, y un 55% a mujeres.
- ✓ La OMS prevé que las muertes por diabetes se multipliquen por dos entre 2005 y 2030.
- ✓ La alimentación saludable, la actividad física regular, el mantenimiento de un peso corporal normal y evitar el consumo de tabaco pueden prevenir diabetes de tipo 2 o retrasar su aparición.
- ✓ La DM es la primera causa de muerte a nivel nacional y se estima que la tasa de mortalidad crece 3% cada año.
- ✓ México ocupa el séptimo lugar a escala mundial en DM tipo 2
- ✓ La DM consume entre 4.7% y 6.5% del presupuesto para la atención de la salud.
- ✓ La Federación Internacional de Diabetes refiere que en México existen 2.6 millones de pre diabéticos y 10.6 millones de pacientes diabéticos.

## 1.6 Tratamiento

El tratamiento de la diabetes tiene como propósito aliviar los síntomas, mantener el control metabólico, prevenir las complicaciones agudas y crónicas, mejorar la calidad de vida y reducir la mortalidad por esta enfermedad o por sus complicaciones. En las personas con glucosa anormal en ayuno, y/o intolerancia a la glucosa, de primera intención se recomienda la intervención no farmacológica (dieta y ejercicio).<sup>3</sup>

### 1.6.1 Manejo no farmacológico

Es la base para el tratamiento de pacientes con prediabetes y diabetes y consiste en un plan de alimentación, control de peso y actividad física apoyado en un programa estructurado de educación terapéutica.

Es necesario que el personal médico y el equipo de salud en el cual se apoya estén sensibilizados en cuanto a considerar las condiciones de vida que tienen tanto hombres como mujeres, derivadas del género, para adaptar las medidas de carácter no farmacológico, con el fin de favorecer el control de la enfermedad y retraso de complicaciones.<sup>3</sup>



### 1.6.2 Tratamiento farmacológico.

Se llevará a cabo conforme a la Guía de recomendaciones para la promoción de la salud, prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la prediabetes.

El planteamiento de un programa terapéutico a largo plazo para la o el adulto mayor con diabetes debe tener en cuenta los siguientes aspectos: valoración de la expectativa de vida, la existencia de complicaciones propias de la diabetes, la presencia de trastornos neuropsiquiátricos u otros problemas médicos coexistentes y la cooperación y facultad del paciente para comprender el programa terapéutico.<sup>3</sup>

### 1.6.3 Hiperglucemia

Hiperglucemia en ayuno, a la elevación de la glucosa por arriba de lo normal ( $\geq 100$  mg/dl), durante el periodo de ayuno. Puede referirse a la glucosa alterada en ayuno o a la hiperglucemia compatible con diabetes, dependiendo de las concentraciones de glucosa según los criterios especificados en la Norma.

Hiperglucemia posprandial, a la glucemia  $> 140$  mg/dl, dos horas después de la comida.<sup>3</sup>

#### 1.6.4 Hipoglucemia

Al estado agudo en el que se presentan manifestaciones secundarias a descargas adrenérgicas (sudoración fría, temblor, hambre, palpitaciones y ansiedad), o neuroglucopénicas (visión borrosa, debilidad, mareos) debido a valores subnormales de glucosa, generalmente <60-50 mg/dl. Pueden aparecer síntomas sugestivos de hipoglucemia cuando se reducen estados de hiperglucemia sin llegar a descender hasta los 50 mg/dl.<sup>3</sup>

#### 1.6.5 Agentes Hipoglucemiantes orales

Los hipoglucemiantes orales son un conjunto heterogéneo de drogas que se caracterizan por producir una disminución de los niveles de glucemia luego de su administración por vía oral, cumpliendo con este propósito a través de mecanismos pancreáticos y/o extrapancreáticos.<sup>4</sup>

Los hipoglucemiantes orales abarcan seis familias de drogas bien definidas:

- Sulfonilureas
- Biguanidas
- Inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas
- Tiazolidinedionas
- Metiglinidas
- Incretin-miméticos

#### 1.6.5.1 Sulfonilureas

En 1955 las sulfonilureas empezaron a ser muy utilizadas en el tratamiento de diabéticos no dependientes de insulina. Los compuestos son arilsulfonilureas con substituciones en los grupos benceno y urea. Incluye la Tolbutamida, Glibenclamida, Glipizida, Gliquidona, Gliciclamida, Glicazida, Acetohexamida, Glibormurida y Cloropropamida.<sup>4, 9</sup>

##### ✓ Mecanismo de acción

Por lo menos 3 mecanismos de acción de las sulfonilureas han sido propuestos: (1) liberación de insulina de las células B, (2) reducción de las concentraciones séricas de glucagón y, (3) un efecto extra pancreático para incrementar el número de receptores para la insulina.<sup>10</sup>

**A.** Liberación de insulina de las células B pancreáticas: cuando la terapéutica comienza, la liberación de la insulina preformada es estimulada por la sulfonilurea por medio de un mecanismo desconocido. La síntesis de esta hormona no es estimulada y hasta puede ser reducida. La liberación de la insulina en respuesta al estímulo fisiológico mayor-la glucosa- es acelerada. Sin embargo, hay evidencia de que después de terapéutica prolongada con sulfonilureas, las concentraciones séricas de insulina ya no son aumentadas por el agente, e inclusive pueden disminuir. Esta observación se complica por el hecho de que la mayoría de las informaciones son

obtenidas de las pruebas de tolerancia a la glucosa oral –una medida no fisiológica de la respuesta pancreática. Después de ingerir alimentos mixtos que contengan tanto proteínas como carbohidratos, el efecto benéfico del tratamiento crónico con sulfonilureas por lo general se relaciona con un aumento de los niveles de insulina sérica.<sup>10</sup>

**B.** Reducción de las concentraciones séricas de glucagón: En la actualidad se ha establecido que la administración crónica de sulfonilureas a diabéticos no dependientes de insulina reduce la concentración sérica de glucagón. Este fenómeno podría contribuir al efecto hipoglucemiante de los agentes. Aun no se ha esclarecido el mecanismo para este efecto supresor, pero puede comprender una acción directa sobre la secreción de la célula A pancreática o una inhibición indirecta por aumento en la liberación de insulina y somatostatina, las cuales inhiben la secreción de células A.<sup>10</sup>

**C.** Aumento en el número de receptores para insulina: Existen pruebas del aumento en la fijación de insulina a los receptores tisulares durante la terapéutica con sulfonilureas. Un incremento en el número de receptores puede elevar el efecto logrado con una determinada concentración de agonista; tal acción por las sulfonilureas potenciaría al efecto de la insulina, tanto del enfermo, aunque su concentración fuera baja, como exógena.<sup>10</sup>

#### 1.6.5.2 Biguanidas

El fenformin fue retirado de la venta en E.U.A. debido a su asociación con la acidosis láctica y a que no existía confirmación de algún beneficio prolongado por su uso. Metformin, buformin y fenformin siguen siendo utilizados en otros países, aunque en algunas áreas las indicaciones para terapéutica con biguanidas están siendo revaloradas.<sup>7, 9</sup>

##### ✓ Mecanismo de acción

Su acción sanguínea de reducción de la glucosa no depende de la presencia de células B pancreáticas funcionantes. La glucosa no disminuye en los sujetos normales después de una noche de ayuno, pero la glucosa sanguínea posprandial es considerablemente menor durante la administración de fenformin. Los mecanismos de acción propuestos actualmente para este grupo son (1) estimulación directa de la glucólisis en los tejidos periféricos, con aumento en la remoción de glucosa de la sangre; (2) gluconeogénesis hepática reducida; (3) absorción de glucosa a menor velocidad en las vías gastrointestinales y (4) inhibición de las concentraciones plasmáticas de glucagón.<sup>10</sup>

Su principal indicación la constituyen los pacientes con DMNID y obesidad, que no responden a la dieta ni al ejercicio físico. Se las puede utilizar sola o combinada con sulfonilureas o insulina.<sup>4</sup>

#### 1.6.5.3 Inhibidores de la $\alpha$ - glucosidasa:

Dentro de este grupo se encuentran el miglitol y la acarbosa.<sup>4</sup>

##### ✓ Mecanismo de acción

El mecanismo de acción fundamental es la inhibición reversible y competitiva de las  $\alpha$  - glucosidasas en el borde en cepillo de la mucosa intestinal, produciendo el retraso en la absorción de los hidratos de carbono complejos, con la consiguiente reducción del pico máximo de glucemia postprandial. Su utilización es más eficaz cuando se realiza conjuntamente a una dieta rica en fibras y reducido en glucosa y sacarosa.<sup>10</sup>

Su principal indicación la constituyen pacientes con DMNID con valores de glucemia basales entre 140-180 mg/dl y glucemias postprandiales elevadas (entre 180-250 mg/dl), o aquellos casos en que exista contraindicación para el uso de sulfonilureas o metformina.<sup>4</sup>

#### 1.6.5.4 Tiazolidinedionas

Dentro de este grupo se encuentran la troglitazona, la pioglitazona y la ciglitazona, la primera fue retirada del mercado por sus efectos hepatotóxicos.<sup>4,9</sup>

✓ Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de estos fármacos se lleva a cabo mediante la unión al subtipo  $\gamma$  del receptor nuclear de proliferación activado por peroxisomas (PPAR $\gamma$ ), produciendo de esta manera un aumento en la transcripción de genes de las enzimas que normalmente son inducidas por la insulina, esta acción se lleva a cabo fundamentalmente en el tejido muscular y graso, todo esto se traduce en un aumento de la utilización periférica de glucosa. Otro mecanismo descrito es la inhibición de la gluconeogénesis hepática.<sup>10</sup> Su principal indicación son los pacientes con DMNID con predominio de resistencia a la insulina, especialmente cuando existe intolerancia o contraindicación para el uso de metformina.<sup>4</sup>

#### 1.6.5.5 Meglitinidas

Las meglitinidas son medicamentos que también estimulan a las células beta del páncreas para que liberen insulina. La repaglinida (nombre comercial: Prandin), Nateglinida y Lana-teglinida (Starlix) son meglitinidas. Se administran antes de cada una de las tres comidas. Debido a que las sulfonilúreas y las meglitinidas estimulan la liberación de insulina, es posible que provoquen hipoglucemia (nivel bajo de azúcar en la sangre), así como trastornos gastrointestinales y alergias que suelen manifestarse como hipersensibilidad cutánea.<sup>9-12</sup>

#### 1.6.5.6 Incretin-miméticos

Una incretina es una hormona intestinal que liberada al torrente circulatorio tras la ingestión de una comida participa en la homeostasia de la glucemia, regulando la secreción de insulina y glucagón de manera dependiente de la glucosa. El aislamiento y la identificación de las moléculas implicadas en este efecto permitió conocer la existencia de 2 hormonas peptídicas denominadas GIP (polipéptido insulino-trópico gástrico) y GLP-1 (péptido similar al glucagón-1), que son sintetizadas y secretadas por el intestino tras la ingesta.<sup>13</sup>

Las acciones que produce GLP-1 son: estimula la secreción de insulina sólo en caso de hiperglucemia, por lo que no produce hipoglucemias e inhibe la secreción de glucagón, salvo en caso de hipoglucemia; enlentece el vaciado gástrico; inhibe la secreción de ácido gástrico y actúa sobre el hipotálamo produciendo sensación de saciedad.<sup>13</sup>

El GIP, cuyos receptores se expresan en los islotes pancreáticos, el tejido adiposo y el cerebro, ejerce efectos estimuladores sobre la secreción de insulina dependiente de glucosa y potencia la proliferación y la supervivencia de células  $\beta$ , pero no influye sobre la secreción de glucagón ni el vaciado gástrico.

Dentro del grupo de los análogos de incretinas o incretin-miméticos se encuentran los siguientes fármacos: Exenatida, Liraglutide, Sitagliptina y Vildagliptina.<sup>13</sup>



#### 1.6.6 Utilización de insulina.

En la diabetes tipo 1, la insulina es el tratamiento indispensable que debe ser utilizado desde el momento del diagnóstico. En la diabetes tipo 2 cuando persiste hiperglucemia en ayuno, se puede iniciar con insulina nocturna de manera combinada con hipoglucemiantes orales de administración diurna, conforme a la Guía Uso de Insulinas en el Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 y 2.<sup>3</sup>

En la diabetes tipo 2, ante la falla de los antidiabéticos orales a dosis máximas, se utilizará insulina humana o análogo de insulina, conforme a la Guía Uso de Insulinas en el Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 y 2. La insulina humana debe considerarse como el medicamento de primera línea en diabetes durante el embarazo y en la diabetes gestacional.<sup>3</sup>

#### 1.7 Metabolismo de la glucosa

La glucosa sanguínea se mantiene estable dentro de límites relativamente estrechos, usualmente entre 60 y 120 mg/dl. Una parte de la glucosa plasmática procede de la hidrólisis de los hidratos de carbono de la dieta y otro del aporte endógeno mediante la gluconeogénesis hepática. La estabilidad de su concentración se consigue mediante distintos mecanismos destinados a contrarrestar tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia.<sup>4</sup>

Entre los mecanismos antihyperglucémicos deben considerarse:

1. Paso de la glucosa de la sangre a las células
2. Conversión en proteínas y lípidos
3. Eliminación renal
4. Síntesis de glucógeno, tanto hepático como muscular.

Entre los mecanismos antihypogluccémicos hay que mencionar:

1. Paso de glucosa hepática hacia la sangre
2. Glucogenólisis hepática, es decir, la degradación del glucógeno en moléculas de glucosa.
3. Gluconeogénesis, es decir, la formación de glucosa a partir de precursores no hidrocarbonados como los aminoácidos y el glicerol.

La homeostasis de la glucosa está controlada por mecanismos hormonales, neurovegetativos y por neurotransmisores. Las principales hormonas implicadas son, además de la insulina, el glucagón, la hormona de crecimiento, los glucocorticoides, la adrenalina, la tiroxina, la resistina y la leptina. Los principales neurotransmisores son el neuropeptido y, la melanocortina y el péptido tipo *agouti*.<sup>4</sup>

A nivel hepático la glucosa no requiere de transportador, pero la menor actividad de la glucocinasa (esencial para la fosforilación) y de la glucógeno sintetasa, limitan la síntesis del glucógeno. A nivel muscular, la menor actividad de la hexocinasa y del glucógeno sintetasa, tienen igual efecto sobre la limitada

cantidad de glucosa transportada. Se presenta menor captación de la glucosa por el tejido muscular y adiposo debido al decremento de la activación del transportador de glucosa (Glu 4) en los tejidos dependientes, reduciendo su síntesis o interfiriendo con su translocación desde el citosol a la membrana. Se manifiesta por un menor número de moléculas en la membrana y por una menor captación y transporte de glucosa.<sup>4</sup>

#### 1.7.1 Insulina

La insulina es una hormona hipoglucemiante que actúa sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las grasas. El musculo y el tejido adiposo constituyen sus principales órganos diana. Facilita el transporte de glucosa a través de la membrana celular, promueve su transformación en glucosa 6-fosfato, favorece la síntesis de glucógeno hepático y muscular y disminuye la gluconeogénesis. La insulina es una proteína constituida por dos cadenas de aminoácidos, denominadas A y B, que están unidas por dos puentes disulfuro. En total contiene 51 aminoácidos y su peso molecular es de 5900. Se sintetiza en el interior de las células beta de los islotes de Langerhans en forma de un precursor, la pre proinsulina. Antes de su liberación a la circulación, la proinsulina se rompe en sus dos componentes, la insulina propiamente dicha y el péptido C.<sup>4</sup>

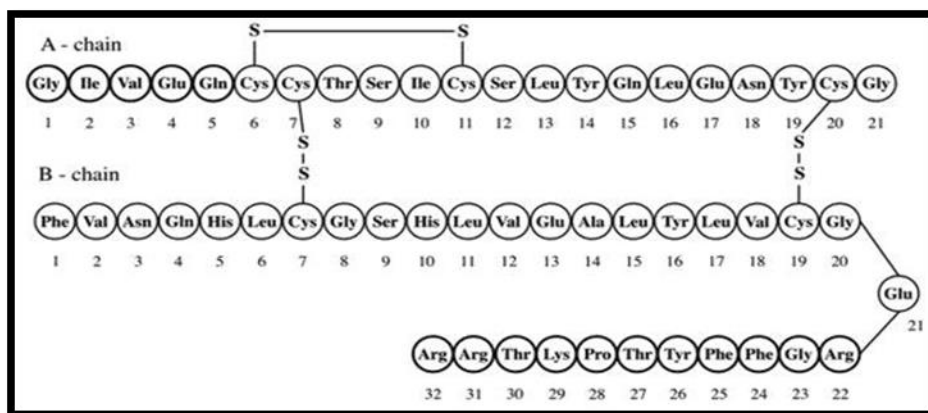


Imagen 1. Estructura primaria de la Insulina

En los islotes de Langerhans existen, además de las mencionadas células beta, otros tipos celulares, alfa, delta y F o PP. Las células beta se sitúan fundamentalmente en el centro del islote, mientras que las células alfa y delta están en la periferia y producen, respectivamente, glucagón y somatostatina. Las células F se hallan en mucha menor proporción y sintetizan polipéptido pancreático.<sup>4</sup>

La insulina se secreta en estado de ayuno de forma continua a un ritmo aproximado de 0.5 a 1 U/hora. Después de la ingesta, esta secreción aumenta de 3 a 10 veces, de modo que a lo largo del día la cantidad de insulina secretada a la circulación periférica es, en individuos de peso normal y actividad física moderada, de 30 a 40 U.<sup>4</sup>

Las hormonas gastrointestinales (secretina, pancreocimina, gastrina, polipéptido pancreático) desempeñan un papel importante en la regulación fisiológica de la secreción de la insulina ya que la potencian.<sup>4</sup>

Numerosos fármacos influyen sobre la concentración de la glucosa plasmática: unos actúan directamente sobre la secreción de insulina y otros modifican la sensibilidad de los tejidos a la insulina. Los fármacos que pueden alterar la glucosa plasmática deben ser utilizados con precaución en diabéticos y en intolerantes a la glucosa.<sup>4</sup>

## 1.8 La experimentación biomédica en animales

La experimentación biomédica en animales ha permitido conocer de forma más detallada y precisa, la fisiología de los diferentes aparatos y sistemas que componen a humanos y animales, así como la patogénesis de las enfermedades infecciosas y degenerativas, favoreciendo el avance del conocimiento acerca de las enfermedades, su tratamiento y prevención. El uso de animales en investigación, enseñanza, pruebas de laboratorio, producción de biológicos y mejoramiento de las técnicas quirúrgicas, ha sido y sigue siendo esencial para el desarrollo y avance de los conocimientos en las ciencias médicas y de la salud. Los adelantos logrados dentro de este campo, tienen mucho que agradecer a los experimentos hechos en gran variedad de especies animales, los cuales han contribuido a lograr un mayor bienestar y mejor calidad de vida para el ser humano

y los demás animales. Entre las principales especies de vertebrados que se siguen utilizando como sujetos de investigación están los ratones, ratas, cobayos, conejos, hámsteres, perros, gatos, primates, cerdos, cabras, borregos, pollos y anfibios, en quienes se realizan investigaciones sobre fisiología, patología, toxicología, farmacología, inmunología, cirugía experimental y psicología, por citar algunos ejemplos; empleándose también para llevar a cabo pruebas diagnósticas y desafíos para probar vacunas.<sup>14</sup>

Los ratones desde hace más de 100 años son organismos modelo que han contribuido enormemente al conocimiento de la biología de los mamíferos incluyendo al hombre. Este organismo presenta una similitud fisiológica con el humano, posee un ciclo de vida corto, es fácil de manipular y mantener en los laboratorios.<sup>15</sup>

Para la medicina experimental, el ratón es un organismo modelo que ofrece muchas ventajas con respecto a otros modelos genéticos como la mosca *Drosophila*, inclusive la rata. Estas ventajas son:<sup>15</sup>

- Al tratarse de un mamífero, una gran parte de sus procesos bioquímicos son similares al hombre, aunque no hay que perder de vista que no se trata de un humano en miniatura.
- Tienen un tiempo generacional muy corto, son muy prolíficos y se adaptan fácilmente a la vida en los bioterios, lo que permite controlar las variables ambientales en las experimentaciones.

- Comparte con el hombre el privilegio de ser las especies de mamífero mejor estudiadas desde el punto de vista genético.
- Existe una gran cantidad de líneas genéticamente definidas, como las consanguíneas y congénitas, además de cientos de mutaciones y un gran número de rearrreglos cromosómicos disponibles.
- Es el único animal que posee sistemas eficientes de cultivo de células embrionarias pluripotenciales (células ES), lo que permite la realización de mutaciones dirigidas (ratones knockout constitutivos y condicionales).
- Finalmente, el trabajo acumulado durante un siglo de investigaciones ha resultado en una inmensa cantidad de documentación sobre los fenotipos mutantes, las características de las líneas, los mapas genéticos y la secuencia completa del genoma.<sup>15</sup>

### 1.8.1 Modelos experimentales utilizados para el estudio e investigación de la Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus es un síndrome metabólico del sistema endócrino de etiología desconocida, pero con varios factores de riesgo: entre ellos el genético, el nutricional, el ambiental, etc., La población diabética crece y las estadísticas proyectadas a futuro muestran un panorama desalentador.<sup>16-19</sup>

En un esfuerzo por comprender mejor la enfermedad y buscar soluciones se han desarrollado diversos modelos experimentales.<sup>16-19</sup>

Los modelos experimentales de diabetes en animales se utilizan tanto para el estudio de la etiología de la diabetes mellitus como para el estudio de los mecanismos involucrados en las complicaciones diabéticas a largo plazo, ya que las características generales de la diabetes en animales son similares a las de la diabetes humana. Los diferentes modelos experimentales utilizados son cuatro: los modelos que utilizan agentes químicos para la inducción de la diabetes (diabetes química); los modelos en los que se induce la diabetes mediante procedimientos quirúrgicos (diabetes quirúrgica); aquellos en los que la diabetes se induce por infecciones víricas (diabetes vírica); y, por último, los modelos de diabetes espontánea.<sup>16-19</sup>

Otra clasificación es de acuerdo a su nivel de organización: i) subcelulares, son aquellos que emplean algún componente celular; ii) líneas celulares; iii) órganos y tejidos y iv) animales íntegros. Cabe señalar que el desarrollo de modelos es actualmente una línea de investigación, debido a que de acuerdo a la similitud que presenta con el padecimiento humano, ofrece más información. El fracaso en la investigación de diversos productos naturales y sintéticos se debe a que los modelos están muy lejanos a la realidad humana. El desarrollo de diversos modelos permite correlacionar información e interpretar con más precisión algún evento específico.<sup>16-19</sup>



#### 1.8.1.1 Modelo animal normoglucémico

Se utilizan animales normales y saludables, para probar el potencial de agentes hipoglucemiantes orales. Este método permite probar el efecto del fármaco en el animal con una actividad de páncreas intacto. La comparación puede dar un poco de información sobre mecanismo de acción. El agente hiperglucémico puede ser detectado al mismo tiempo.<sup>18</sup>

#### 1.8.1.2 Modelo animal de carga de glucosa oral

Este método es el que se refiere a la inducción fisiológica de diabetes mellitus debido a que el nivel de glucosa en sangre del animal se aumentó transitoriamente sin dañar el páncreas. En el ámbito clínico, que se conoce como prueba de tolerancia a la glucosa (PTG): es un procedimiento estándar de uso frecuente para el diagnóstico de los pacientes diabéticos. En este procedimiento, los animales se mantienen en ayunas durante la noche, a continuación se les da la carga de glucosa oral (1-2,5 g / kg peso corporal) y el nivel de glucosa en la sangre es monitoreado durante un período de tiempo. Generalmente se utilizan conejos y ratas macho.<sup>18</sup>

### 1.8.1.3 Modelo animal de inducción química de Diabetes mellitus

La mayoría de los estudios publicados en el campo de la etnofarmacología entre 1999 y 2009 han empleado este modelo. Estreptozotocina (STZ, 69%) y Alloxano (31%) son las drogas más utilizadas y este modelo ha sido de gran utilidad para el estudio de varios aspectos de la enfermedad. Ambos fármacos ejercen su acción diabetogénica cuando se administran parenteral (por vía intravenosa, por vía intraperitoneal o por vía subcutánea). La dosis de estos agentes requeridas para la inducción de la diabetes depende de la especie animal, la vía de administración y el estado nutricional.<sup>18</sup>

### 1.8.2 Técnicas de comprobación de actividad terapéutica de las plantas medicinales

A la luz de los modernos avances en botánica, fotoquímica, farmacología, farmacocinética, farmacodinamia y toxicología, el conocimiento tradicional y popular sobre las propiedades medicinales de las plantas deberá ser constatado y validado para garantizar una terapia adecuada, eficaz y con la menor incidencia de ocasionar riesgos para el paciente.<sup>20</sup>

A nivel popular basta muchas veces con extraer los principios activos de la manera más sencilla, como puede ser por medio de una infusión o decocción. En cambio, para analizar las propiedades medicinales de una droga vegetal, en

muchos casos se recurrirá a métodos de extracción más complejos, que permitan obtener métodos reproducibles, con cuantificación de principios activos en lo posible. Entre los métodos extractivos más empleados para investigación contamos con:

- ✓ Extracción para tamizaje: Se realiza por medio de una maceración a temperatura ambiente con 1 a 3 disolventes de diferentes polaridades. Por lo general se emplean: diclorometano o hexano, éter o etanol, y agua.
- ✓ Aislamiento y elucidación estructural: Para aislar e identificar moléculas con actividad terapéutica se recurre a técnicas de filtración, extracción selectiva, partición, intercambio iónico, absorción, filtración en gel, cromatografía y cristalización.<sup>20</sup>

En general los métodos extractivos, son procesos que aíslan los principios activos, entre estos métodos se encuentran la extracción mecánica (producción de un jugo, mediante métodos mecánicos), destilación (dispositivos que aíslan componentes por la diferencia de volatilidad de la mezcla), extracción con fluidos en condiciones supercríticas (equipos que trabajan a presión y temperaturas superiores a las normales) y extracción con solventes (obtención de una mezcla entre el principio activo y el solvente y todo depende de las propiedades químicas de ambos).<sup>20</sup>

La concentración de extractos se obtiene en la mayoría de los casos eliminando parcial o totalmente el solvente, esto se realiza al vacío mediante un rotavapor que destila el solvente controlando la presión y temperatura o la liofilización que consiste en eliminar el solvente mediante congelación, seguido de una sublimación.<sup>20</sup>

Finalmente los extractos que se obtienen los podemos encontrar del tipo fluido en donde el principio activo se encuentra en forma líquida, son menos estables al contacto con la luz, los extractos blandos tienen una consistencia semisólida estas son mezclas acuosas o hidroalcohólicas muy difíciles de manipular, finalmente los extractos secos, son producto de la evaporación total del solvente, suelen resultar higroscópicos, muy estables y fáciles para la preparación de una muestra a una concentración específica.<sup>20,21</sup>

## 1.9 Cactus *Trichocereus peruvianus*

- ✓ Sinónimos: *Echinopsis peruviana*
- ✓ Nombre popular: San pedro macho, aguacoya, cimarron, cardon, cachuma, hermosa, achuma, antorcha peruana.

### 1.9.1 Clasificación

- Reino: *Plantae*
- Subreino: *Tracheobionta*
- Superdivisión: *Spermatophyta*
- División: *Magnoliophyta* (plantas con flores)
- Clase: *Magnoliopsida* (Dicotiledóneas)
- Subclase: *Caryophyllidae*
- Orden: *Caryophyllales*
- Familia: *Cactaceae*
- Género: *Trichocereus*
- Especie: *Trichocereus peruvianus* Britton& Rose <sup>22-24</sup>



**Imagen 2.** Cactus *Trichocereus peruvianus* con su flor característica

### 1.9.2 Descripción

Es una planta espinosa y silvestre no modificada por el hombre y fue detallada botánicamente por primera vez, por Britton & Rose en 1937, incluida en una larga monografía sobre cactáceas, es autóctona de la sierra Peruana entre los 2000 y 3000 msnm, pero su fácil desarrollo lo han vuelto cosmopolita. Crece espontáneamente en diferentes regiones de la sierra de Ancash. Su crecimiento es arbustivo y rápido, emitiendo muchas ramas gruesas erectas. Alcanza una altura de 2-4 m, sus tallos son cilíndricos y de color verde azulado con 15-20 cm de diámetro. Tiene de 6 a 8 costillas anchas y redondeadas con profundas muescas antes de cada areola; el ápice tiene una hendidura en forma de “V” característica de la especie. Posee areolas blanquecinas o marrón con espinas (de tres a nueve espinas radiales) donde la central se encuentra más desarrollada y alcanza hasta 4 cm. Las flores de color blanco nacen cerca de la punta del tallo y miden de 19-24 m x 3-4 cm de diámetro; pericarpelos y tubo floral con pelos negros. Se abren de noche y tienen una fuerte fragancia. El fruto es ovalado, verde oscuro de 5-6 cm x 3 cm de diámetro.<sup>23, 24</sup>

### 1.9.3 Cultivo de *Trichocereus*

*Trichocereus peruvianus* (Antorcha Peruana) se diferencia de la mayoría de cactus columnares en su rápido crecimiento, y le gusta una mezcla rica de nutrientes en el suelo y riegos más frecuentes que la mayoría de los cactus. Son bastante

duros, y crecerán bien en un amplio rango de condiciones. Sin embargo, para maximizar la velocidad de crecimiento se debe imitar su hábitat natural en la medida de lo posible.

Estos cactus crecen naturalmente en las laderas occidentales de los Andes Peruanos, donde el suelo es muy rico en humus y minerales y la lluvia no es muy escasa, y la exposición al sol y al aire es máxima. Los alcaloides en estos cactus aparentemente son un mecanismo de defensa contra invasores, y aumentan en condiciones de estrés, especialmente cuando los cactus se riegan con menos agua de la que necesitan. Esto produce una respuesta muy gradual, el contenido de mezcalina puede tardar una o más temporadas de crecimiento en incrementarse desde que se les empieza a privar de agua. Es un cactus resistente a todo tipo de climas, razón por la que hoy se le encuentra en prácticamente todo el mundo. Este cactus prolifera en una amplia franja: Principalmente Perú, Ecuador, Colombia, Bolivia, Chile, aunque como se mencionó, actualmente se puede cultivar en casi cualquier parte.<sup>23-25</sup>

#### 1.9.4 Química

La principal sustancia psicoactiva que han revelado los análisis químicos de la planta es trimetoxifenetilamina o lo que es lo mismo, mezcalina. De todas las cactáceas, después del peyote, la especie que posee mayor contenido en mezcalina es esta, ya que tiene entre un 0,3 y un 1,2%, y alcanza cantidades

parecidas a las del peyote. Otros componentes químicos del cactus son tiramina, 3-metoxitiramina, 2-cloromezcalina, 3-4-dimetoxifenetilamina, 4-hidroxi-3-5-dimetoxifenetilamina. Algunas de las sustancias anteriores tienen efectos psicoactivos, las que no los tienen pueden reaccionar químicamente junto a la mezcalina. También existe la teoría de que algunas de ellas, combinadas entre sí, produzcan alguna clase de IMAOs (Inhibidores de la monoaminooxidasa) que potencien la acción de las aminas indicadas.<sup>24-26</sup>

#### 1.9.5 Propiedades

El San Pedro macho se ha usado tanto con fines chamánicos como medicinales. Para su uso en ceremonias chamánicas su principal sustancia activa es la mezcalina, que manifiesta sus efectos al cabo de 1 o 2 horas después de la ingesta, aunque en algunos casos pueden tardar hasta 4 horas en aparecer, por lo que se deben dejar pasar de 3 a 4 horas si los efectos no se dejan notar, los cuales pueden prolongarse entre 8 y 12 horas. Algunos efectos secundarios que pueden aparecer habitualmente son molestias abdominales y náuseas, así como un ligero aumento de la temperatura corporal. Los efectos del San Pedro macho son en la mayoría de los casos más placenteros que los del Peyote, más tranquilos y menos físicos.



Tras una primera fase de euforia en la que se perciben visiones de fantásticas mezclas de formas y color, sobreviene un estado de serenidad mental y relajación muscular, en la que la atención se desvía de estímulos perceptivos para centrarse en la introspección y meditación.<sup>27,28</sup>

Con fines medicinales se utiliza para el dolor de cabeza usando el tallo limpio y cortado en rodajas que se colocan en la frente de forma que queden amarradas.<sup>28</sup>

Para las lumbalgias se emplean emplastos del tallo lo más calientes posible y se colocan amarrados en la cintura; se cambian 2 o 3 veces por día.<sup>27</sup>

Como antimicótico los tallos molidos se aplican como emplasto sobre la parte afectada y se repite el proceso hasta que se acabe el problema. Ayuda a cicatrizar las heridas colocándoles un parche del tallo. Usando los tallos molidos a modo de emplastos sobre las cicatrices ayuda a eliminar las marcas de cicatriz.

El tallo limpio de espinas y cortado en rodajas, se coloca a modo de cataplasma sobre la frente para combatir la fiebre tanto de niños como de adultos.<sup>29</sup>

También se usa el tallo molido y a modo de emplasto. Al tallo limpio de espinas se le saca un parche que se coloca caliente en la frente como remedio para la sinusitis.

A bajas dosis estos cactus curan la artritis, los trastornos intestinales, la diabetes, la gripe, la insolación, la tuberculosis y otras muchas dolencias.<sup>2</sup>

## 2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

---

Debido al incremento de la Diabetes no solo en nuestro país sino en el mundo se deben buscar alternativas para prevenir y mejorar la calidad de vida de las personas. Considerando el alto costo de los tratamientos farmacológicos, los efectos secundarios y las complicaciones derivadas del empleo crónico de los fármacos, se está recurriendo a la medicina alternativa mediante el empleo de la herbolaria, en donde la utilización de plantas con propiedades medicinales constituye un recurso para complementar los tratamientos alopáticos y mejorar la calidad de vida. Se conocen a nivel mundial aproximadamente 800 plantas usadas para el control de la diabetes, de las cuales se encuentran entre 150 a 269 plantas en México.

Toda especie vegetal contiene uno o varios principios químicos activos los cuales son capaces de calmar dolores, curar enfermedades o intoxicar causando la muerte. Sin embargo, el uso del medicamento vegetal en la actualidad es empírico y tradicional. El conocimiento científico del mismo no ha sido ampliamente difundido. En su aplicación hay que tener en cuenta sus componentes químicos activos y las acciones farmacológicas que estos producen en el organismo, curando, aliviando o atenuando la enfermedad. Es importante contar con estudios de las diversas plantas que son empleadas con fines terapéuticos, dentro de las cuales se encuentra la especie de cactus llamada *Trichocereus peruvianus* que posee diversas propiedades, dentro de las cuales se dice que posee actividad hipoglucemiante.

### 3 JUSTIFICACIÓN

---

Actualmente muchos estudios sobre Diabetes Mellitus, emplean un modelo animal de inducción química con drogas como Estreptozotocina y alloxano. Ambos fármacos ejercen su acción diabetogénica cuando se administran parenteral, y ya que son citotóxicas provocan un daño severo en páncreas lo que se traduce en una reducción de la masa de células beta, hasta llegar a una insulino-deficiencia y por lo tanto se produce un estado diabético en el ratón. Estos modelos se utilizan para estudiar diversos aspectos de la diabetes mellitus tipo 1, donde hay necesidad de insulina, razón por la cual este modelo no es el adecuado para nuestro estudio, ya que requerimos aquel que estudie la diabetes con un modelo que se asimile al de la diabetes tipo 2, cuyo tratamiento es con agentes hipoglucemiantes que permitan estabilizar los niveles de glucosa en sangre.

Para evaluar la supuesta actividad hipoglucemiante en nuestra planta requerimos que el páncreas este funcional, ya que la mayoría de los hipoglucemiantes actúan a nivel de páncreas.

Utilizamos ratones de la cepa CD1 ya que son una de cepa definida de la cual conocemos su comportamiento ante un reto de hiperglucemia temporal, además de que son de fácil manejo y no esta reportado que desarrollen diabetes espontanea como el caso de los ratones obesos C57BL que pueden desarrollarla espontáneamente debido a una mutación.

## 4 OBJETIVOS

---

### 4.1 General

- Evaluar el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de *Trichocereus peruvianus* sobre los niveles de glucosa en un modelo experimental de ratones que se asemeje a la diabetes mellitus tipo 2, con hiperglucemia temporal inducida por una carga de glucosa.

### 4.2 Específicos

- Obtener un extracto acuoso del cactus *Trichocereus peruvianus*
- Analizar el comportamiento de la glucemia con respecto al tiempo y dosis del extracto administrado.

## 5 HIPÓTESIS

---

El extracto acuoso del cactus *Trichocereus peruvianus* es utilizado empíricamente por la cultura peruana para tratar diferentes dolencias y enfermedades, entre ellas la diabetes, ya que le atribuyen propiedades hipoglucemiantes, por lo que se espera que este extracto muestre efectos en la disminución de los niveles de glucosa en ratones hiperglucémicos inducidos temporalmente.

## 6 DISEÑO EXPERIMENTAL

---

- **Tipo de estudio:** Se realizara un estudio experimental, prospectivo y comparativo.
- **Población de estudio:** 36 ratones CD1 que cumplan con los criterios de inclusión
- **Criterios de Inclusión:** Ratones CD1 hembras sanos
- **Criterios de exclusión:** Ratones obesos, que presenten lesiones y tumoraciones.
- **Variables:**

Dependiente: Hiperglucemia

Independiente: Dosis

- **Material y métodos**

Material biológico

- ✓ 36 ratones sexo femenino cepa CD1

Reactivos:

- ✓ Tolbutamida (pureza de 99.54%. Laboratorio Silanes)
- ✓ Glibenclamida (pureza de 99.20 %. Laboratorio Silanes)
- ✓ Goma Ghatti
- ✓ Extracto acuoso de *Trichocereus peruvianus*
- ✓ Agua destilada
- ✓ Solución isotónica (solución inyectable 0.9% Laboratorio PISA)
- ✓ Glucosa solución inyectable al 50% libre de pirógenos (Laboratorio PISA)

Material:

- ✓ Sonda gástrica (Popper, 20G x 1-1/2)
- ✓ Gradilla
- ✓ Pipetas graduadas Eppendorf
- ✓ Jeringas para insulina
- ✓ Torundas
- ✓ Tubos de ensayo
- ✓ Masking tape
- ✓ Jaulas para ratones (Harlan)
- ✓ Vaso de precipitados
- ✓ Agitador de vidrio
- ✓ Probeta de 100 ml

- ✓ Tijeras
- ✓ Mangueras
- ✓ Bascula para dieta (Tecnocor)
- ✓ Glucómetro (Accu-CheckPerforma)
- ✓ Embudo Buchner
- ✓ Matraz Erlenmeyer
- ✓ Matraz Kitazato

#### Equipo

- ✓ Espectrofotómetro (Spectronic 20+ Thermoscientific)
- ✓ Balanza analítica (OHAUS Explorer Pro)
- ✓ Sonicador (UltrasonicProcesor. Sonics Vibra Cells)
- ✓ Rotavapor (YAMATO)
- ✓ Procesador de alimentos (Oster PRO)
- ✓ Agitador Vortex (Vortex-2 Gene. Scientific Industries)
- ✓ Refrigerador

## 7 MÉTODOS:

---

### 7.1 Obtención del extracto acuoso del cactus *Trichocereus peruvianus*

El cactus *Trichocereus peruvianus* fue proporcionado por la de la M. en C. Balbina Vázquez Benítez responsable del jardín botánico de cactáceas que se encuentra en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza el mes de Febrero de 2013. Se obtuvo el extracto mediante la siguiente técnica:

#### Preparación de la planta

1. Cortar aproximadamente 40 cm de tallo del cactus *Trichocereus peruvianus* y extraer con mucho cuidado las espinas. Pesarlo.
2. Posteriormente cortarlo en rodajas delgadas y triturarlo en un procesador de alimentos hasta obtener una mezcla homogénea en 1 litro de agua destilada.
3. Colocar la mezcla homogénea del cactus en un recipiente de 2L con tapa para después dejarla reposar durante 24 horas evitando la exposición a la luz.
4. Posteriormente filtrar la mezcla por gravedad con gasa.
5. Una vez filtrado el extracto acuoso del cactus, eliminar el disolvente a vacío en un rotavapor, obteniendo un compuesto con el mínimo de humedad.



6. Posteriormente proceder a secar el producto a 36°C durante una semana y luego se pulveriza en un mortero.
7. Una vez realizado esto tapar el extracto seco y conservar en refrigeración hasta su uso.

## 7.2 Metodología para la prueba de la actividad hipoglucemiante del extracto acuoso del cactus.<sup>30-32</sup>

1. El ensayo se realiza con 36 ratones CD1 divididos al azar en 6 grupos, cada grupo con 6 animales.
2. Los grupos conforman 1 control negativo, 2 grupos testigo positivo y 3 grupos experimentales.
3. Cada grupo es separado en cajas para ratones, se someten a un ayuno de 18 hrs para obtener una lectura basal.
4. Los ratones de cada grupo se pesan individualmente y se marcan en la cola del 1 al 6 para su identificación en la medición de glucosa.
5. Se toma y registra la lectura de la glucosa basal al tiempo 0, por incisión de la parte distal de la cola de cada ratón, utilizando un glucómetro Accu-CheckPerforma.
6. Después se administra a los ratones vía oral con sonda gástrica los siguientes tratamientos:

- ✓ Grupo 1 (control negativo) -----0.2 ml de solución salina
- ✓ Grupo 2 (control positivo)-----Tolbutamida
- ✓ Grupo 3 (control positivo) ----- Glibenclamida
- ✓ Grupo 4 (experimental) ----- Extracto acuoso de cactus *Trichocereus peruvianus*. Dosis 25 mg/kg.
- ✓ Grupo 5 (experimental) ----- Extracto acuoso de cactus *Trichocereus peruvianus*. Dosis 50 mg/kg.
- ✓ Grupo 6 (experimental) ----- Extracto acuoso de cactus *Trichocereus peruvianus*. Dosis 100 mg/kg.

7. Se administran los volúmenes calculados del extracto acuoso de *Trichocereus peruvianus* a los grupos experimentales con dosis de 25mg/Kg, 50mg/Kg y 100mg/Kg de peso respectivamente (3 grupos).

8. Se administran los volúmenes calculados de Tolbutamida con una dosis de 40mg/Kg de peso, y Glibenclamida con una dosis de 0.8mg/Kg de peso a los grupos control positivo (2 grupos).

**NOTA:** Anotar los tiempos en que se termina de administrar a cada grupo

9. Seguir un esquema de inducción de hiperglucemia a todos los grupos de ratones, mediante la aplicación subcutánea de una solución de glucosa al 50% diluida 1:10, con una dosis de 2g/Kg de peso al inicio del ensayo, siendo este el tiempo 0.

**10.** Medir la glucosa de todos los grupos de ratones a los 60min después de la primera carga, por incisión de la parte distal de la cola de cada ratón, utilizando un glucómetro Accu-Check Performa.

**11.** Administrar inmediatamente una segunda carga de glucosa a todos los grupos de ratones.

**12.** Medir la glucosa de todos los grupos a los 120, 180 y 240 min posteriores a la segunda carga, de igual manera utilizando el glucómetro Accu-Check Performa.

**13.** Registrar todas las mediciones y los tiempos en tablas.

Los resultados se analizaron usando el paquete estadístico SPSS para ambiente Windows versión 21, realizando prueba de t de Student y ANOVA (análisis de varianza), manejando un nivel de significancia  $p < 0.05$ .

## 8 RESULTADOS:

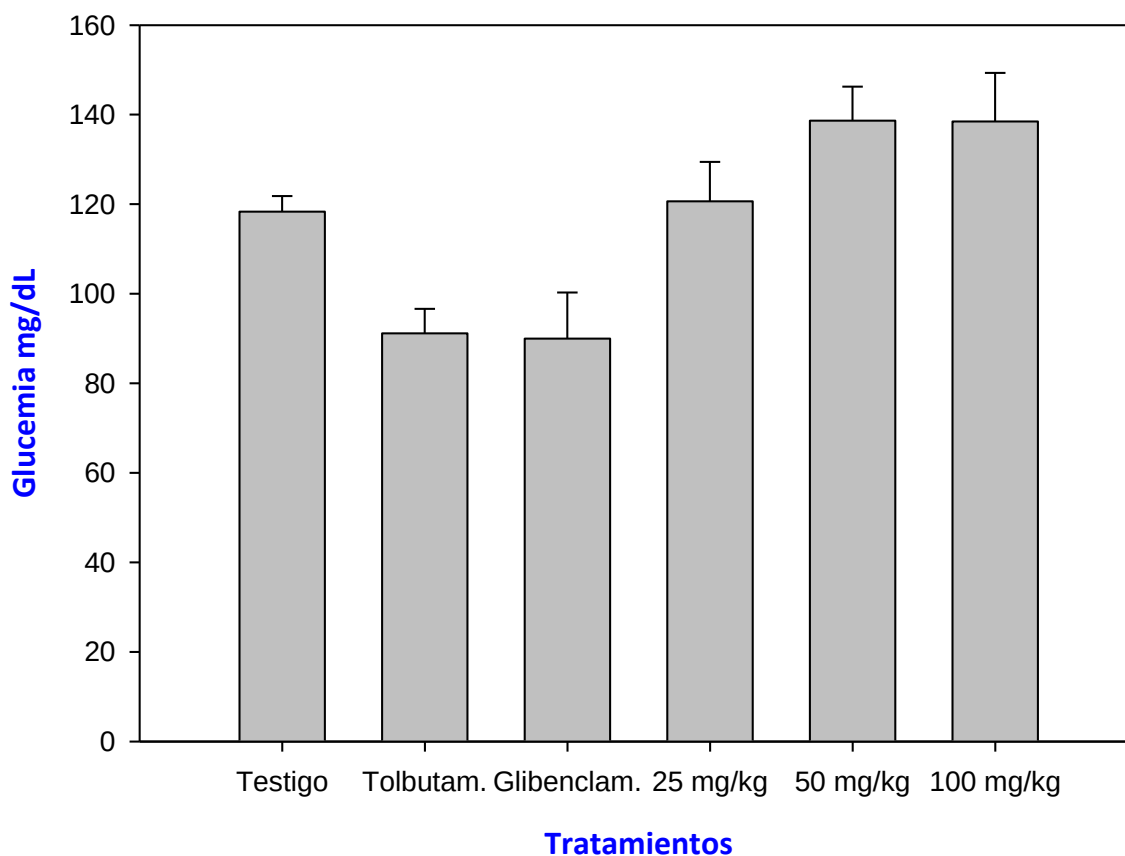
---

A partir del cactus *Trichocereus peruvianus* cuyo peso fue de 208 g, se obtuvo un extracto solido de apariencia polvosa y color verde, que peso 7.76 g y el rendimiento final fue de 3.7%.

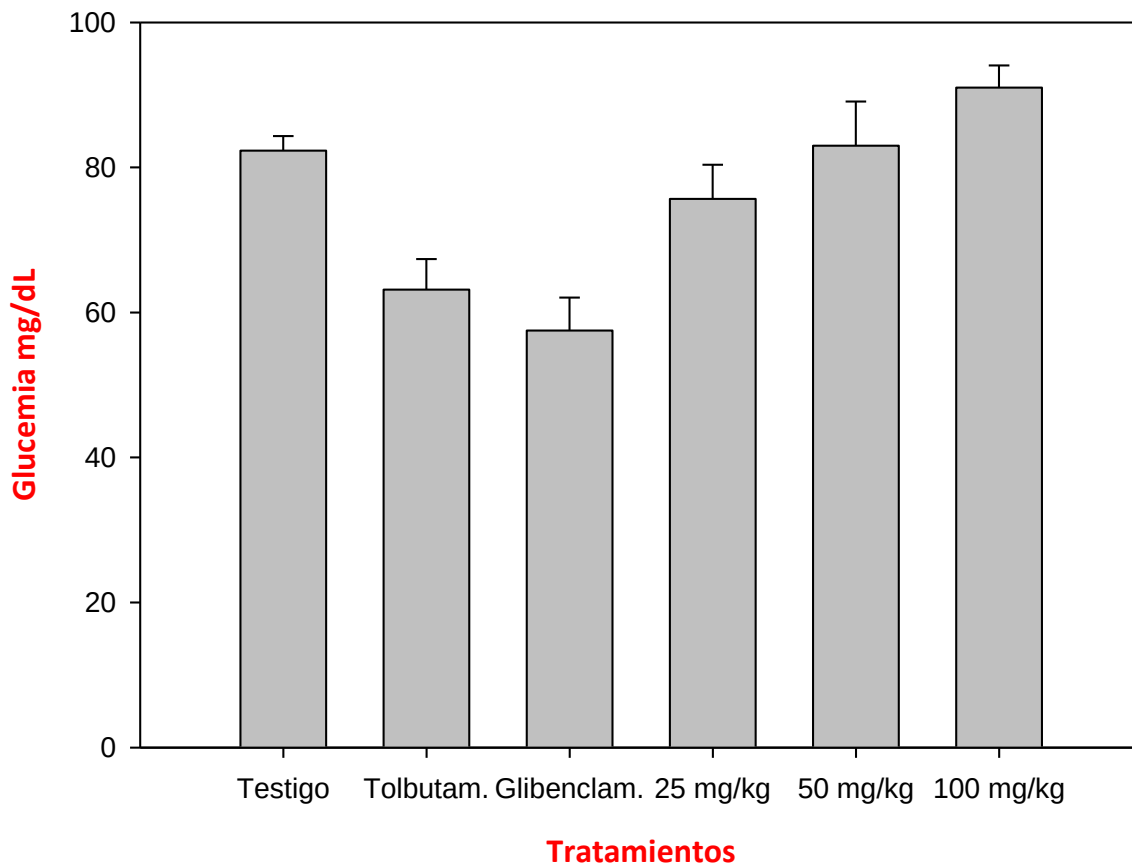
| Grupos             | Tiempo 0     | 60 min        | 120 min       | 180 min      | 240 min.     |
|--------------------|--------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
| Testigo            | 61.83 ± 3.28 | 140.83 ± 7.56 | 118.33 ± 3.47 | 82.33 ± 1.99 | 72.50 ± 4.45 |
| Tolbutamida        | 63.16 ± 2.44 | 115.16 ± 9.28 | 91.16 ± 5.44  | 63.16 ± 4.19 | 56.83 ± 3.54 |
| Glibenclamida      | 60.83 ± 3.21 | 120.66 ± 11.4 | 90.00 ± 10.26 | 57.50 ± 4.56 | 57.33 ± 3.42 |
| Extracto 25 mg/kg  | 72.16 ± 4.48 | 126.50 ± 5.99 | 120.66 ± 8.78 | 75.66 ± 4.72 | 68.00 ± 2.20 |
| Extracto 50 mg/kg  | 60.66 ± 2.33 | 134.16 ± 10.7 | 138.66 ± 7.61 | 83.00 ± 6.08 | 73.50 ± 4.07 |
| Extracto 100 mg/kg | 64.33 ± 3.21 | 145.83 ± 8.76 | 138.50 ± 10.8 | 91.00 ± 3.05 | 71.66 ± 2.97 |

**Tabla 7.** Prueba de tolerancia a la glucosa en ratones sanos. Glucemia.

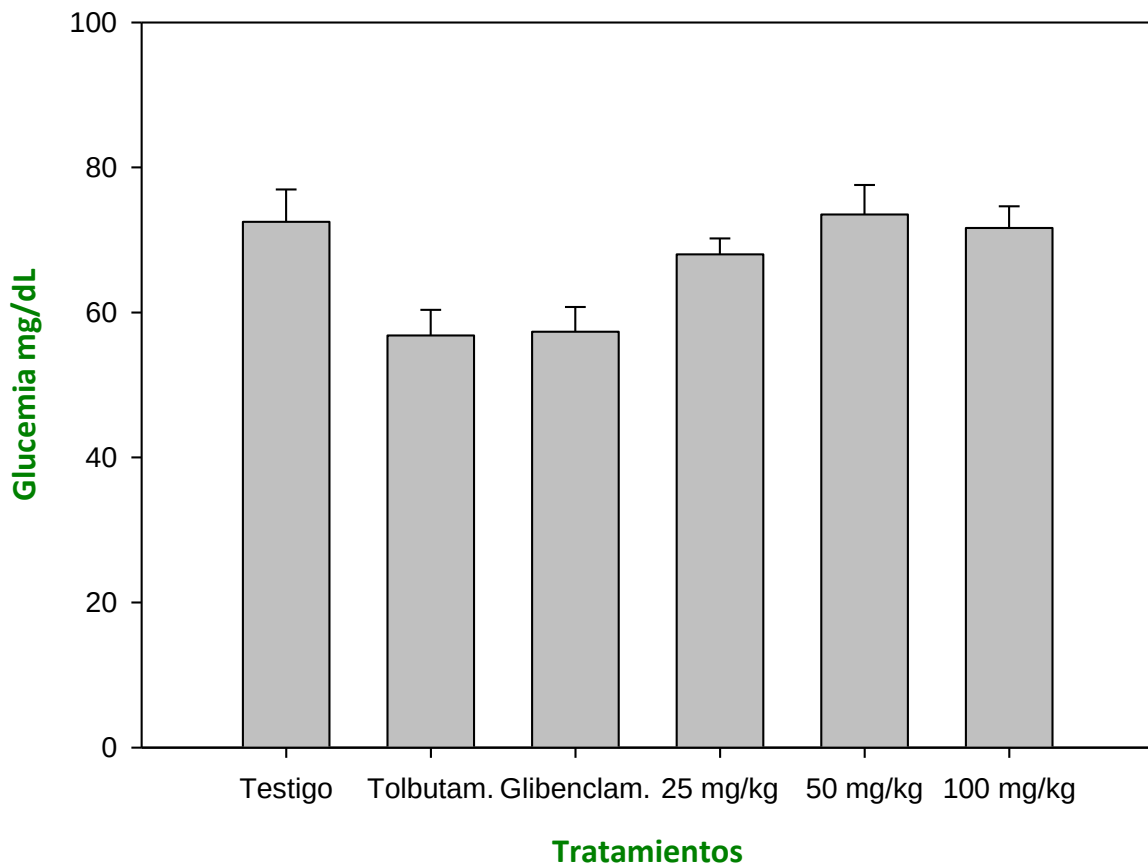
Los resultados muestran los valores de glucemia en mg/dL (media  $\pm$  error estándar de la media). Para cada tiempo se compararon los grupos tratados contra el testigo.



**Grafica 1.** Glucemia al tiempo 120 min. Tolbutamida vs 50 mg/kg  $p=0.003$  y Tolbutamida vs 100 mg/kg  $p=0.004$ , Glibenclamida vs 50 mg/kg y 100 mg/kg  $p=0.003$ . Grupo testigo con 25 mg/kg, 50 mg/kg y 100 mg/kg, valor se significancia  $>0.05$ .



**Grafica 2.** Glucemia al tiempo 180 min. Tolbutamida y Glibenclamida vs testigo de salina, 25 mg/kg, 50 mg/kg y 100 mg/kg  $p < 0.05$ . Grupo testigo con 25 mg/kg, 50 mg/kg y 100 mg/kg; valor de significancia  $> 0.05$



**Grafica 3.** Glucemia al tiempo 240 min. Tolbutamida y Glibenclamida vs Testigo de salina, 50 mg/kg y 100 mg/kg  $p < 0.05$ . Grupo testigo con 25 mg/kg, 50 mg/kg y 100 mg/kg; valor de significancia  $>0.05$

**Tabla 8.** Análisis de varianza (ANOVA)

|                         |              | Suma de<br>cuadrados | Media<br>Cuadrática | F     | Sig. |
|-------------------------|--------------|----------------------|---------------------|-------|------|
| Prueba al<br>tiempo 0   | Inter-grupos | 559.000              | 111.800             | 1.776 | .148 |
|                         | Intra-grupos | 1888.000             | 62.933              |       |      |
| Prueba a<br>los 60min   | Inter-grupos | 4218.806             | 843.761             | 1.682 | .169 |
|                         | Intra-grupos | 15050.167            | 501.672             |       |      |
| Prueba a<br>los 120 min | Inter-grupos | 14037.889            | 2807.578            | 7.030 | .000 |
|                         | Intra-grupos | 11980.333            | 399.344             |       |      |
| Prueba a<br>los 180 min | Inter-grupos | 4915.889             | 983.178             | 8.844 | .000 |
|                         | Intra-grupos | 3335.000             | 111.167             |       |      |
| Prueba a<br>los 240 min | Inter-grupos | 1747.806             | 349.561             | 4.697 | .003 |
|                         | Intra-grupos | 2232.500             | 74.417              |       |      |

Los resultados muestran los valores de significancia entre los grupos. Se observa que hay diferencias significativas entre los grupos a partir de la prueba a los 120 min y hasta la prueba a los 240 min, con valores de significancia  $p < 0.05$ .



## 9 ANÁLISIS DE RESULTADOS

---

Se llevó a cabo la extracción acuosa del cactus *Trichocereus peruvianus*, de la cual se obtuvo como producto final un polvo fino verde cuyo rendimiento fue del 3.7% y que se conservó en refrigeración hasta su uso.

Se decidió evaluar la actividad hipoglucemiante de este cactus, ya que no existen estudios farmacológicos que demuestren que *Trichocereus peruvianus* posee dicha actividad.

El análisis estadístico realizado a los resultados, nos arrojó las medias de los valores de glucemia de los 6 grupos de ratones desde el tiempo 0 hasta el tiempo 240 min, como se muestra en la tabla 7.

En esta tabla se observa que al tiempo 0 los valores de glucemia de todos los grupos de ratones se encuentran normales y en un rango similar para todos, ya que en este tiempo se administraron todos los tratamientos y la primera carga de glucosa.

Al tiempo 60 min se realizó la 2ª medición de glucemia en los ratones de todos los grupos, y para este entonces ya había pasado 1 hora después de haber administrado la primera carga de glucosa, por lo que podemos observar que los valores de glucemia de todos los grupos se elevaron considerablemente como era de esperarse. Desde este tiempo se observa que los valores de glucemia de los grupos control positivo tratados con Glibenclamida y Tolbutamida, son un poco más bajos que los valores de los demás grupos, por lo que podemos decir que

estos hipoglucemiantes ya estaban mostrando su efecto desde ese tiempo; sin embargo aún no se observaban cambios significativos que nos indiquen un efecto.

Los valores de significancia que nos muestra el análisis de varianza en la tabla 8, nos demuestran que al tiempo 0 y 60 min del ensayo, no hay aún diferencias estadísticamente significativas, ya que el valor de significancia en ambos casos es  $p > 0.05$  (0.148 y 0.169 respectivamente).

Al tiempo 120 min del ensayo se realizó la 3<sup>a</sup> lectura de glucemia y a la par se administró la segunda carga de glucosa a todos los ratones. En este caso se observa en la tabla 8, que las medias de los valores de glucemia de los grupos disminuyeron. Para este tiempo ya son más evidentes los cambios entre los grupos que nos indican cierto efecto de los tratamientos sobre los niveles de glucosa en los ratones.

En el caso del grupo testigo negativo de solución salina y el grupo tratado con el extracto a una dosis de 25 mg/kg, se observó que los valores de glucemia entre estos son parecidos, lo que nos indica que el efecto entre estos dos grupos de ratones es similar, o que se comportaron de igual manera.

Si comparamos los resultados del grupo testigo negativo con los resultados de los grupos tratados con el extracto a dosis de 50 mg/kg y 100 mg/kg, si se observa una diferencia en los valores de glucemia, ya que los niveles de glucemia de estos últimos resultaron más altos que los del grupo testigo negativo. Este comportamiento se observa en la gráfica 1. Sin embargo el valor de significancia

entre estos grupos sigue siendo  $p > 0.05$ , lo que nos dice que no hay una diferencia estadísticamente significativa que nos indique algo.

Por otra parte se compararon los resultados de los grupos tratados con las 3 dosis del extracto, con los resultados de los grupos tratados con Glibenclamida y Tolbutamida (testigos positivos), y se pudo observar que el nivel de glucosa de los ratones tratados con el extracto aumentaba considerablemente conforme avanzaba el tiempo a diferencia de los grupos tratados con los hipoglucemiantes cuyos niveles de glucosa disminuían como era de esperarse debido a su actividad.

Esta comparación nos indica una diferencia significativa en la actividad de ambos tratamientos, ya que podemos decir que la actividad que mostró el extracto es contraria a la de Glibenclamida y Tolbutamida (testigos positivos). Esto sugiere entonces que el extracto acuoso de *Trichocereus peruvianus* posee actividad hiperglucemiante, dados los elevados niveles de glucemia en los ratones durante el ensayo.

Este efecto se pudo observar también a los 180 min, cuando se realizó la 4ª lectura de glucemia en los ratones. La grafica 2 muestra el comportamiento elevado de las 3 dosis del extracto a comparación del comportamiento de los hipoglucemiantes que se mantuvo en un rango bajo.

Cabe destacar que la mayor actividad del extracto se observó en los grupos tratados con las dosis de 50 mg/kg y 100 mg/kg.

El análisis de varianza en la tabla 8, nos demuestra que a partir de los 120 min y 180 min, hay diferencias estadísticamente significativas, ya que el valor de

significancia en estas pruebas es  $p < 0.05$  (0.000 para ambos casos), lo que significa que el efecto de los tratamientos es distinto.

Para el tiempo 240 min, se realizó la última medición de glucemia en los ratones. Los resultados en la tabla 8 nos indican que los valores de glucemia de todos los grupos ya están disminuyendo, siendo este un comportamiento normal en el metabolismo, para llegar a sus niveles normales de glucemia.

Para este tiempo final del ensayo, los niveles de glucosa de los grupos control positivo se ven un poco disminuidos aun a comparación de los demás, esto debido al efecto prolongado de estos hipoglucemiantes, que poseen una vida media de 5 a 6 horas. El nivel de significancia entre los grupos de este último caso siguió siendo  $p < 0.05$  (0,003), por lo que se siguió demostrando hasta el final del ensayo que el extracto del cactus no posee actividad hipoglucemiante como se esperaba.

La sugerente actividad hiperglucemiante puede deberse a que ciertas sustancias contenidas en este extracto estimulen el hígado, haciendo que se promueva la gluconeogénesis y por lo tanto que se sintetice más glucosa.

## 10 CONCLUSIONES

---

- El extracto acuoso de *Trichocereus peruvianus*, no mostro efecto hipoglucemiante como se esperaba.
- Se encontró que tiene actividad hiperglucemiante ya que este aumentó los niveles de glucemia en los ratones tratados con las dosis de 50 mg/kg y 100 mg/kg del extracto.
- Se recomienda que no sea usado en el tratamiento de la diabetes.

## ANEXO 1

---

### ACCU-CHECK PERFORMA: MEDIDOR DE GLUCOSA EN SANGRE

#### ➤ Características

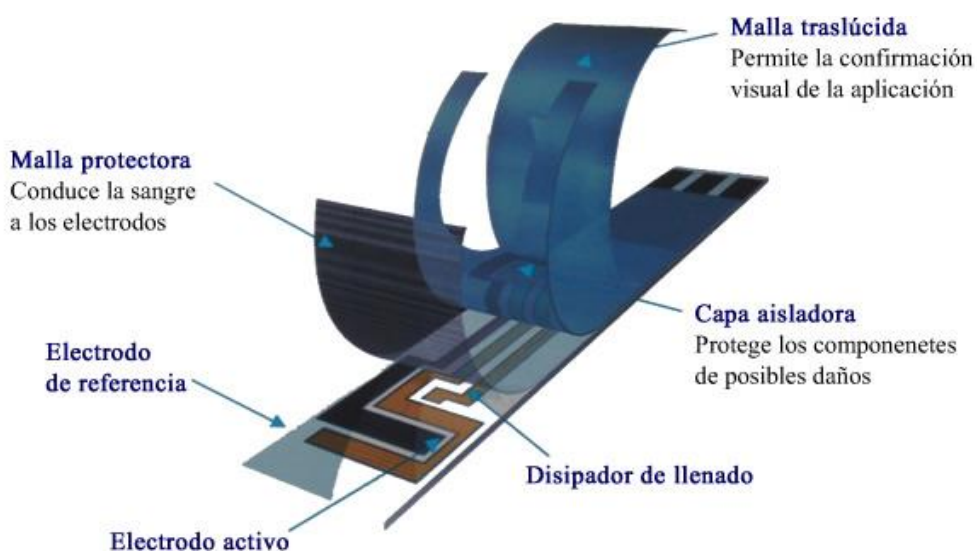
Accu-Chek Performa cuenta con muchos beneficios:

- Suministro de energía Una pila de litio CR 2032 o equivalente
- Tipo de medidor Medidor Accu-Chek Performa
- Rango de medición 10-600 mg/dL
- Tamaño de muestra 0.6µL
- Tiempo de medición Aproximadamente 5 segundos
- Condiciones de operación del sistema 6 °C a 44 °C; 10 a 90 % de humedad relativa.
- Condiciones de almacenamiento del medidor De -40°F a 158°F (de -40°C a 70°C)
- Rango de humedad relativa para operación Menos del 85%
- Altitud < 10,150 pies

#### ➤ Fundamento del Glucómetro

Accu-Check Performa es un sensor utilizado para la determinación cuantitativa de glucemia en sangre capilar fresca. En estos sensores se utilizan tiras reactivas desechables que suelen ser de plástico y que tienen inmovilizado en un extremo los distintos reactivos, dispuestos en cargas sucesivas, para desarrollar la reacción química. La inmovilización de los reactivos en la zona sensible se lleva a cabo capa a capa e introduciendo entre ellas etapas de secado.

La superficie suele estar recubierta por un filtro o membrana cuya función principal es separar los compuestos macromoleculares y los productos de coagulación de la muestra de sangre, de forma que sea solamente el suero, conteniendo las moléculas de menor tamaño, entre ellas el analito, lo que difunda a través de las distintas capas, en las que tiene lugar de forma ordenada la secuencia de reacciones que provocaran la respuesta en la parte sensible de la tira reactiva.<sup>35</sup>



**Imagen 3.** Detalles constructivos de una tira reactiva para la determinación de glucosa en sangre.

Al contacto con una muestra de sangre, produce una reacción con dichos reactivos produciendo un cambio de color en el mismo o generando una pequeñísima corriente electroquímica con los cuales permite conocer el nivel de Glucemia, mediante el uso de un pequeño medidor llamado Glucómetro de Tecnología Fotométrica (Mide Cambio de Color del Reactivo) o Electroquímica

(Mide corriente electroquímica generada en contacto con el Reactivo) según sea el tipo de tira reactiva utilizada. El fundamento del test es la reacción glucosa-oxidasa-mediador para la oxidación de la glucosa.

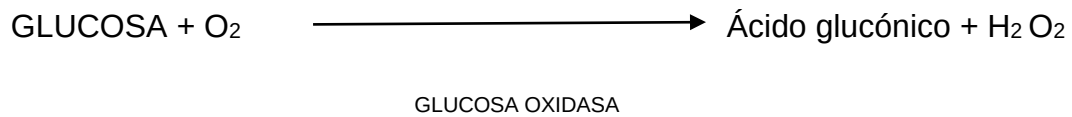
Las tiras reactivas tienen la siguiente composición por cm<sup>2</sup>: 12.5 U de glucosa oxidasa; bis (2-hidroxietilo) - (4 hidroximino-ciclohexa-2,5 dienilidina) - cloruro amónico: 35 µg; 2,18-fosfomolibdato: 191.4 µg; ingredientes no reactivos: 8.1 µg.<sup>35</sup>

El sistema de medición de la tira reactiva, está diseñado para corregir influencias de factores externos que puedan perturbar la medición, principalmente temperatura y humedad ambiente, y así obtener precisión y homogeneidad en los resultados de la determinación de la Glucosa en sangre capilar. En el extremo opuesto de la tira reactiva, la que se introduce en el Glucómetro para efectuar la medición, existen una serie de contactos que realizan una extensa cantidad de chequeos antes y durante cada operación, con la finalidad de mejorar la conductividad eléctrica para corrientes tan pequeñas, y por ello están revestidos en oro que es el mejor material conductor. <sup>35</sup>



➤ Determinación enzimática de glucosa en sangre

La determinación enzimática de glucosa oxidasa es la única prueba específica para medir la glucemia. La glucosa sanguínea es convertida en ácido glucónico y peróxido de hidrógeno por la glucosa oxidasa; luego se estima el peróxido mediante procedimientos yodo métricos o por oxidación de un cromógeno (o-dianisidina) en presencia de una peroxidasa para formar un producto de color.<sup>36</sup>



## ANEXO 2

---

### CÁLCULOS Y PREPARACION DE SOLUCIONES

➤ Solución Glucosada

- Realizar dilución 1:10 de la solución inyectable de glucosa al 50% libre de pirógenos (Laboratorio PISA).
- Volumen total a utilizar: 150 mL
- 15 mL de solución inyectable de glucosa en 135 mL de solución salina.
- Concentración de la solución al 50%: 0.5 g/mL

$$0.5 \text{ g/mL} \left( \frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \right) = 0.05 \text{ g/mL}$$

- Concentración de la solución glucosada diluida: 0.05 g/mL
- Calcular los gramos de glucosa con la dosis y el peso de cada ratón.

Dosis: 2g/kg

Peso medio de ratón: 40 g

2 g ————— 1000 g

x ————— 40 g

x = 0.08 g de glucosa para un ratón con un peso de 40 g

- Con la concentración de la solución glucosada diluida calcular los mililitros por ratón.
- Realizar cálculos de solución glucosada requerida por ratón para pesos de 25g a 50g.

$$0.05 \text{ g} \text{ ————— } 1\text{mL}$$

$$0.08 \text{ g} \text{ ————— } x$$

$x = 1.6 \text{ mL}$  de solución glucosada para un ratón con un peso de 40 g

| Dosis de solución glucosada por ratón |             |              |
|---------------------------------------|-------------|--------------|
| Peso en gramos                        | Glucosa (g) | Glucosa (ml) |
| 25                                    | 0.05        | 1            |
| 26                                    | 0.052       | 1.04         |
| 27                                    | 0.054       | 1.08         |
| 28                                    | 0.056       | 1.12         |
| 29                                    | 0.058       | 1.16         |
| 30                                    | 0.06        | 1.2          |
| 31                                    | 0.062       | 1.24         |
| 32                                    | 0.064       | 1.28         |
| 33                                    | 0.066       | 1.32         |
| 34                                    | 0.068       | 1.36         |
| 35                                    | 0.07        | 1.4          |
| 36                                    | 0.072       | 1.44         |
| 37                                    | 0.074       | 1.48         |
| 38                                    | 0.076       | 1.52         |
| 39                                    | 0.078       | 1.56         |
| 40                                    | 0.08        | 1.6          |
| 41                                    | 0.082       | 1.64         |
| 42                                    | 0.084       | 1.68         |
| 43                                    | 0.086       | 1.72         |
| 44                                    | 0.088       | 1.76         |
| 45                                    | 0.09        | 1.8          |
| 46                                    | 0.092       | 1.84         |
| 47                                    | 0.094       | 1.88         |
| 48                                    | 0.096       | 1.92         |
| 49                                    | 0.098       | 1.96         |
| 50                                    | 0.1         | 2            |

➤ Estándar de Glibenclamida

- Preparar solución de Goma Ghatti al 1%
- Volumen total de solución de Goma Ghatti a ocupar: 110 mL

$$\frac{X}{110 \text{ mL}} \cdot 100 = 1\%$$

$$X = 1.1 \text{ g de Goma Ghatti}$$

- Disolver 1.1g de Goma Ghatti en 110 mL de agua destilada. Calentar en ciclos de 10 segundos hasta que se disuelva.
- Calcular los gramos de Glibenclamida a utilizar, con la dosis y el peso promedio de los ratones.

Dosis de Glibenclamida: 0.8 mg/kg de peso

Peso promedio de ratones: 40 g.

$$0.8 \text{ mg} \text{ ----- } 1000 \text{ g}$$

$$X \text{ ----- } 40 \text{ g}$$

$$X = 0.032 \text{ mg}$$

- Volumen mínimo a ocupar: 0.2 mL

$$0.032 \text{ mg} \text{ ----- } 0.2 \text{ mL}$$

$$X \text{ ----- } 1 \text{ mL}$$

$$X = 0.16 \text{ mg}$$

- Pesar 16 mg (0.016 g) Glibenclamida y disolverlos en 100 mL de Goma Ghatti, previamente preparada.

- Calcular los volúmenes de Glibenclamida a ocupar por ratón para pesos de 25 g a 50 g, a partir del volumen mínimo de 2 mL y el peso promedio de 40 g.

$$40 \text{ g} \text{ ----- } 0.2 \text{ mL}$$

$$39 \text{ g} \text{ ----- } X$$

$$X = 0.195 \text{ mL}$$

➤ Estándar de Tolbutamida

- Calcular los miligramos de Tolbutamida a utilizar, con la dosis y el peso promedio de los ratones.

Dosis de Tolbutamida: 40 mg/kg de peso

Peso promedio de ratones: 40 g.

$$40 \text{ mg} \text{ ----- } 1000 \text{ g}$$

$$X \text{ ----- } 40 \text{ g}$$

$$X = 1.6 \text{ mg}$$

- Volumen mínimo a ocupar: 0.2 mL

$$1.6 \text{ mg} \text{ ----- } 0.2 \text{ mL}$$

$$X \text{ ----- } 1 \text{ mL}$$

$$X = 8 \text{ mg}$$

- Pesar 80 mg (0.08 g) de Tolbutamida y disolverlos en 10 mL de Goma Gathii, previamente preparada.
- Calcular los volúmenes de Tolbutamida a ocupar por ratón para pesos de 25 g a 50 g, a partir del volumen mínimo de 2 mL y el peso promedio de 40 g.

40 g ----- 0.2 mL

39 g ----- X

$$X = 0.195 \text{ mL}$$

| Dosis de Agentes Hipoglucemiantes |               |             |               |             |
|-----------------------------------|---------------|-------------|---------------|-------------|
|                                   | Dosis (mg/kg) |             | Volumen (mL)  |             |
|                                   | Glibenclamida | Tolbutamida | Glibenclamida | Tolbutamida |
|                                   | 0.8           | 40          |               |             |
| Peso (g)                          |               |             |               |             |
| 25                                | 0.2           | 1           | 0.125         | 0.125       |
| 26                                | 0.208         | 1.04        | 0.13          | 0.13        |
| 27                                | 0.216         | 1.08        | 0.135         | 0.135       |
| 28                                | 0.224         | 1.12        | 0.14          | 0.14        |
| 29                                | 0.232         | 1.16        | 0.145         | 0.145       |
| 30                                | 0.24          | 1.2         | 0.15          | 0.15        |
| 31                                | 0.248         | 1.24        | 0.155         | 0.155       |
| 32                                | 0.256         | 1.28        | 0.16          | 0.16        |
| 33                                | 0.264         | 1.32        | 0.165         | 0.165       |
| 34                                | 0.272         | 1.36        | 0.17          | 0.17        |
| 35                                | 0.28          | 1.4         | 0.175         | 0.175       |
| 36                                | 0.288         | 1.44        | 0.18          | 0.18        |
| 37                                | 0.296         | 1.48        | 0.185         | 0.185       |
| 38                                | 0.304         | 1.52        | 0.19          | 0.19        |
| 39                                | 0.312         | 1.56        | 0.195         | 0.195       |
| 40                                | 0.32          | 1.6         | 0.2           | 0.2         |
| 41                                | 0.328         | 1.64        | 0.205         | 0.205       |
| 42                                | 0.336         | 1.68        | 0.21          | 0.21        |
| 43                                | 0.344         | 1.72        | 0.215         | 0.215       |
| 44                                | 0.352         | 1.76        | 0.22          | 0.22        |
| 45                                | 0.36          | 1.8         | 0.225         | 0.225       |
| 46                                | 0.368         | 1.84        | 0.23          | 0.23        |
| 47                                | 0.376         | 1.88        | 0.235         | 0.235       |
| 48                                | 0.384         | 1.92        | 0.24          | 0.24        |
| 49                                | 0.392         | 1.96        | 0.245         | 0.245       |
| 50                                | 0.4           | 2           | 0.25          | 0.25        |

➤ Extracto acuoso de *Trichocereus peruvianus*

**Dosis de 25 mg/kg**

- Calcular la concentración de la solución a partir de la dosis de 25 mg/kg, el peso medio de los ratones =40 g, y un volumen mínimo a ocupar de 0.2 mL.

$$\begin{array}{rcl} 25 \text{ mg} & \text{-----} & 1000 \text{ g} \\ X & \text{-----} & 40 \text{ g} \\ & & X = 1 \text{ mg} \end{array}$$

$$\begin{array}{rcl} 1 \text{ mg} & \text{-----} & 0.2 \text{ mL} \\ X & \text{-----} & 5 \text{ mL} \\ & & X = 25 \text{ mg} \end{array}$$

Concentración de la solución 5 mg/mL

**Dosis de 50 mg/kg**

- Calcular la concentración de la solución a partir de la dosis de 50 mg/kg, el peso medio de los ratones = 40 g, y un volumen mínimo a ocupar de 0.2 mL.

$$\begin{array}{rcl} 50 \text{ mg} & \text{-----} & 1000 \text{ g} \\ X & \text{-----} & 40 \text{ g} \\ & & X = 2 \text{ mg} \end{array}$$

$$\begin{array}{rcl} 2 \text{ mg} & \text{-----} & 0.2 \text{ mL} \\ X & \text{-----} & 5 \text{ mL} \\ & & X = 50 \text{ mg} \end{array}$$

Concentración de la solución 10 mg/mL

### Dosis de 100 mg/kg

- Calcular la concentración de la solución a partir de la dosis de 100 mg/kg, el peso medio de los ratones =40 g, y un volumen mínimo a ocupar de 0.2 mL.

100 mg ----- 1000 g

X ----- 40 g

X = 4 mg

4 mg ----- 0.2 mL

X ----- 5 mL

X = 100 mg

Concentración de la solución 20 mg/mL

- Pesar 200 mg del extracto de *Trichocereus peruvianus* y disolverlos en 10 mL de agua destilada.
- Realizar diluciones 1:2 a partir de la solución del extracto con dosis de 100 mg/kg (20 mg/mL), para obtener las soluciones acuosas del extracto con dosis de 50 mg/kg (10 mg/mL) y 25 mg/kg (5 mg/mL).
- Calcular los volúmenes a ocupar por ratón para pesos de 25 g a 50 g, a partir de la dosis de cada solución y el peso de cada ratón.



| Dosis del Extracto acuoso de <i>Trichocereus peruvianus</i> |               |      |     |              |       |       |
|-------------------------------------------------------------|---------------|------|-----|--------------|-------|-------|
|                                                             | Dosis (mg/kg) |      |     | Volumen (mL) |       |       |
|                                                             | 25            | 50   | 100 | 25           | 50    | 100   |
| Peso (g)                                                    |               |      |     |              |       |       |
| 25                                                          | 0.625         | 1.25 | 2.5 | 0.125        | 0.125 | 0.125 |
| 26                                                          | 0.65          | 1.3  | 2.6 | 0.13         | 0.13  | 0.13  |
| 27                                                          | 0.675         | 1.35 | 2.7 | 0.135        | 0.135 | 0.135 |
| 28                                                          | 0.7           | 1.4  | 2.8 | 0.14         | 0.14  | 0.14  |
| 29                                                          | 0.725         | 1.45 | 2.9 | 0.145        | 0.145 | 0.145 |
| 30                                                          | 0.75          | 1.5  | 3   | 0.15         | 0.15  | 0.15  |
| 31                                                          | 0.775         | 1.55 | 3.1 | 0.155        | 0.155 | 0.155 |
| 32                                                          | 0.8           | 1.6  | 3.2 | 0.16         | 0.16  | 0.16  |
| 33                                                          | 0.825         | 1.65 | 3.3 | 0.165        | 0.165 | 0.165 |
| 34                                                          | 0.85          | 1.7  | 3.4 | 0.17         | 0.17  | 0.17  |
| 35                                                          | 0.875         | 1.75 | 3.5 | 0.175        | 0.175 | 0.175 |
| 36                                                          | 0.9           | 1.8  | 3.6 | 0.18         | 0.18  | 0.18  |
| 37                                                          | 0.925         | 1.85 | 3.7 | 0.185        | 0.185 | 0.185 |
| 38                                                          | 0.95          | 1.9  | 3.8 | 0.19         | 0.19  | 0.19  |
| 39                                                          | 0.975         | 1.95 | 3.9 | 0.195        | 0.195 | 0.195 |
| 40                                                          | 1             | 2    | 4   | 0.2          | 0.2   | 0.2   |
| 41                                                          | 1.025         | 2.05 | 4.1 | 0.205        | 0.205 | 0.205 |
| 42                                                          | 1.05          | 2.1  | 4.2 | 0.21         | 0.21  | 0.21  |
| 43                                                          | 1.075         | 2.15 | 4.3 | 0.215        | 0.215 | 0.215 |
| 44                                                          | 1.1           | 2.2  | 4.4 | 0.22         | 0.22  | 0.22  |
| 45                                                          | 1.125         | 2.25 | 4.5 | 0.225        | 0.225 | 0.225 |
| 46                                                          | 1.15          | 2.3  | 4.6 | 0.23         | 0.23  | 0.23  |
| 47                                                          | 1.175         | 2.35 | 4.7 | 0.235        | 0.235 | 0.235 |
| 48                                                          | 1.2           | 2.40 | 4.8 | 0.24         | 0.24  | 0.24  |
| 49                                                          | 1.225         | 2.45 | 4.9 | 0.245        | 0.245 | 0.245 |
| 50                                                          | 1.25          | 2.5  | 5   | 0.25         | 0.25  | 0.25  |

## GLOSARIO

---

**ADA:** Asociación Americana de Diabetes: es una asociación con sede en Estados Unidos trabajando para luchar contra las consecuencias de la diabetes y ayudar a las personas afectadas por la diabetes.

**Adrenalina:** también conocida como epinefrina es una hormona y un neurotransmisor. Incrementa la frecuencia cardíaca, contrae los vasos sanguíneos, dilata los conductos de aire, aumenta las concentraciones de glucosa en sangre y participa en la reacción de lucha o huida del sistema nervioso simpático. Químicamente, la adrenalina es una catecolamina, una monoamina producida sólo por las glándulas suprarrenales a partir de los aminoácidos fenilalanina y tirosina.

**Agonista:** es aquella sustancia que es capaz de unirse a un receptor celular y provocar una acción determinada en la célula generalmente similar a la producida por una sustancia fisiológica. Un agonista es lo opuesto a un antagonista en el sentido de que mientras un antagonista también se une a un receptor, no solamente no lo activa, sino que en realidad bloquea su activación por los agonistas.

**Agonistas adrenérgicos:** Son medicamentos o sustancias que ejercen efectos similares o idénticos a los de la epinefrina (adrenalina). Por ello, son un tipo de agentes simpaticomiméticos. Sus acciones son opuestas a las de los antagonistas adrenérgicos, es decir, los beta bloqueantes y los alfa bloqueantes. Existen dos tipos fundamentales de agonistas adrenérgicos, los agonistas de los receptores alfa y de los receptores beta. En total, son cinco las categorías de los receptores adrenérgicos:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , y  $\beta_3$  y los agonistas varían en su especificidad entre los receptores.

**Alcaloide:** Compuesto orgánico de origen natural (generalmente vegetal), nitrogenado (el nitrógeno se encuentra generalmente intracíclico), derivados generalmente de aminoácidos, de carácter más o menos básico, de distribución restringida, con propiedades farmacológicas importantes a dosis bajas y que responden a reacciones comunes de precipitación.

**Alfa-glucosidasa acida:** también conocida como  $\alpha$ -1,4-glucosidasa, es una enzima codificada por el gen GAA esencial para el catabolismo de glucógeno a glucosa en los lisosomas. Este proceso de degradación evita la sobreacumulación de glucógeno en diferentes células del cuerpo.

**Alloxano:** agente antineoplásico que ocasiona una diabetes permanente por destrucción selectiva de las células  $\beta$  del páncreas. Se utiliza frecuentemente para inducir diabetes experimental en los animales de laboratorio.

**Antagonista:** es un tipo de fármaco que al unirse a un receptor celular no provoca una respuesta biológica, pero bloquea o detiene respuestas mediadas por agonistas.

**Anticuerpo:** también conocidos como inmunoglobulinas, abreviado Ig, son glicoproteínas del tipo gamma globulina. Pueden encontrarse de forma soluble en la sangre u otros fluidos corporales de los vertebrados, disponiendo de una forma idéntica que actúa como receptor de los linfocitos B y son empleados por el sistema inmunitario para identificar y neutralizar elementos extraños tales como bacterias, virus o parásitos.

**Bioterio:** Es el lugar físico donde se crían, mantienen y utilizan animales de laboratorio. Este lugar debe brindar un adecuado microambiente y macroambiente, acorde a la especie animal que se esté alojando. Un bioterio es un lugar compuesto generalmente de múltiples jaulas, donde se ingresa a un animal para su estudio, previo etiquetado y fichado. El bioterio es el lugar donde se alojan

animales que cuentan con una calidad genética y microbiológica definida. Dichos animales son reactivos biológicos generalmente utilizados en investigación o para producción.

**Cataplasma:** es un tratamiento tópico de consistencia blanda y normalmente, caliente, que se aplica con varios efectos medicinales, especialmente cuando los efectos son calmantes, antiinflamatorios o emolientes.

**Células  $\alpha$  pancreáticas:** de menor volumen y en menor número que las células beta, situadas en la periferia del islote de Langerhans. Dentro de ellas distinguimos a las células  $\alpha$ -1, encargadas de la secreción de gastrina, que estimula la secreción de ácido clorhídrico por parte del estómago, y las células  $\alpha$ -2, encargadas de la secreción de glucagón, función que está regida por las leyes del sistema neuroendocrino, bajo la acción directa del eje hipotálamo-hipofisario.

**Células  $\beta$  pancreáticas:** localizadas en el centro del Islote de Langerhans, del páncreas, encargadas de la secreción de insulina, hormona hipoglucemiante.

**Cetoacidosis:** a la complicación aguda, por deficiencia absoluta o relativa de la secreción de insulina. Tal situación conduce al catabolismo de las grasas como fuente de energía, produciendo la formación de cuerpos cetónicos lo cual se manifiesta como acidosis metabólica. A medida que las grasas se descomponen, se forman las moléculas llamadas cuerpos cetónicos, que son cetoácidos (cetonas y ácidos carboxílicos) que se acumulan en la sangre y la orina. En niveles altos, los cuerpos cetónicos son tóxicos.

**Cetosis:** a la acumulación de cuerpos cetónicos en los tejidos y líquidos corporales. Es una situación metabólica del organismo originada por un déficit en el aporte de carbohidratos, lo que induce el catabolismo de las grasas a fin de obtener energía, generando unos compuestos denominados cuerpos cetónicos, los cuales descomponen las grasas en cadenas más cortas,

generando acetona que es usada como energía por el cerebro y el resto de órganos del cuerpo humano. De esta manera, el cuerpo deja de utilizar como fuente primaria de energía los glúcidos sustituyéndolos por las grasas.

**Decocción:** se llama cocimiento o decocción a toda bebida, medicinal o de degustación, o de simple consumo nutritivo, hecha de vegetales u otras sustancias tras haber sido filtradas por un líquido mientras éste estaba en ebullición.

**DMNID:** Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente o Diabetes Mellitus tipo 2

**Emplasto:** consiste en la aplicación de hierbas frescas, cocidas, secas o en polvo, que se aplican directamente sobre el área afectada por una dolencia. Su aplicación puede realizarse en caliente o en frío, y se sujeta con una tela o una gasa. Para su preparación se utiliza cualquier parte de la planta, preparando una pasta esterilizada.

**Endocrinopatías:** toda enfermedad que afecta a las glándulas endocrinas, como por ejemplo, la diabetes, el hiperparatiroidismo, el hipotiroidismo, etcétera.

**Etnobotánica:** la etnobotánica se refiere al estudio de las relaciones que existen entre las plantas y los grupos locales, cómo se relacionan y cómo influyen las plantas en el desarrollo de las culturas.

**Estreptozotocina:** es una sustancia particularmente tóxica para las células beta del páncreas productoras de insulina en los mamíferos. Se utiliza en medicina para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer de los islotes de Langerhans y se utiliza en la investigación médica para producir un modelo animal para la diabetes de tipo 1 en dosis grandes, así como la diabetes Tipo 2 con múltiples dosis bajas.

**Farmacocinética:** es la rama de la farmacología que estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo. Trata de dilucidar qué sucede con un fármaco desde el momento en el que es administrado hasta su total eliminación del cuerpo.

**Farmacodinamia:** es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y de sus mecanismos de acción y la relación entre la concentración del fármaco y el efecto de éste sobre un organismo. Dicho de otra manera: el estudio de lo que le sucede al organismo por la acción de un fármaco. Desde este punto de vista es opuesto a lo que implica la farmacocinética: a lo que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo.

**Farmacognosia:** es la ciencia farmacéutica que se ocupa del estudio de las drogas y las sustancias medicamentosas de origen natural; bien sea vegetal, microbiano (hongos, bacterias) y animal. Se encarga del estudio de las fuentes naturales de materia prima de interés farmacéutico, estudiando tanto sustancias con propiedades terapéuticas como sustancias tóxicas, excipientes u otras sustancias de interés farmacéutico, aunque su uso sea básicamente tecnológico y no terapéutico (por ejemplo, el algodón y el almidón).

**Farmacología:** es la ciencia que estudia la historia, el origen, las propiedades físicas y químicas, la presentación, los efectos bioquímicos y fisiológicos, los mecanismos de acción, la absorción, la distribución, la biotransformación y la excreción así como el uso terapéutico de las sustancias químicas que interactúan con los organismos vivos. En un sentido más estricto, se considera la farmacología como el estudio de los fármacos, sea que éstos tengan efectos beneficiosos o bien tóxicos. La farmacología tiene aplicaciones clínicas cuando las sustancias son utilizadas en el diagnóstico, prevención y tratamiento de una enfermedad o para el alivio de sus síntomas.

**Gastrina:** es una hormona polipeptídica segregada por las glándulas pilóricas del antro del estómago y por las fibras peptidérgicas del nervio vago. Estimula la secreción de HCl y también la movilidad gastrointestinal y la producción de pepsinógeno, factor intrínseco y de secretina. La secreción de gastrina es estimulada por la distensión antral, la estimulación vagal y la existencia de proteínas semidigeridas, además de por otros estímulos, como el alcohol o la cafeína. La secreción de gastrina es máxima a pH 5-7 y mínima a pH de 1.

**Glucagón:** hormona polipeptídica segregada por las células  $\alpha$  de los islotes pancreáticos de Langerhans. El glucagón actúa para mantener los niveles de glucemia mediante activación de Glucogenólisis y Gluconeogénesis hepática.

**Glucemia:** O normoglucemia, es la medida de concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo. Durante el ayuno, los niveles normales de glucosa oscilan entre 70 y 110 mg/dL.

**Glucemia de riesgo para desarrollar complicaciones crónicas:** >111 mg/dl en ayuno y >140 mg/dl en el periodo posprandial inmediato.

**Glucocinasa:** es una isoenzima hepática específica para la glucosa que convierte este monosacárido en glucosa 6-fosfato. La glucocinasa es más abundante en el hígado. Esto permite que en condiciones de hiperglicemia, después de alimentarse, cuando hay muchas hexosas en el torrente sanguíneo, simultáneamente funcionen ambas enzimas, lo cual favorece la rápida entrada de glucosa a las células.

**Glucocorticoides:** son hormonas catabólicas y ejercen una acción antagonista de la insulina que aumenta la concentración de glucosa en el plasma, pero también incrementa el catabolismo de las proteínas y la concentración de ácidos grasos en plasma para que sean utilizados como fuente de energía y, además disminuyen la respuesta inflamatoria e inmunológica del organismo. Los glucocorticoides

producidos principalmente en la corteza suprarrenal de los seres humanos son el cortisol, la cortisona y la corticosterona

**Glucógeno sintetasa:** es una enzima que participa en la síntesis del glucógeno. Cataliza la reacción de transferencia del grupo glucosil de la UDP-glucosa al polímero glucógeno en formación mediante un enlace glucosídico.

**Glucogenólisis:** es la vía por la cual se degrada glucógeno para la obtención de glucosa de una forma rápida, esta vía se estimula por niveles bajos de glucosa, glucagón y catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y norepinefrina).

**Glucolisis:** es la vía metabólica encargada de oxidar la glucosa con la finalidad de obtener energía para la célula. Consiste en 10 reacciones enzimáticas consecutivas que convierten a la glucosa en dos moléculas de piruvato, el cual es capaz de seguir otras vías metabólicas y así continuar entregando energía al organismo.

**Gluconeogénesis:** es una ruta metabólica anabólica que permite la biosíntesis de glucosa y glucógeno a partir de precursores no glucídicos. Incluye la utilización de varios aminoácidos, lactato, piruvato, glicerol y cualquiera de los intermediarios del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (o ciclo de Krebs) como fuentes de carbono para la vía metabólica. Todos los aminoácidos, excepto la leucina y la lisina, pueden suministrar carbono para la síntesis de glucosa. La gluconeogénesis tiene lugar casi exclusivamente en el hígado (10% en los riñones). Es un proceso clave pues permite a los organismos superiores obtener glucosa en estados metabólicos como el ayuno.

**Glucosa sanguínea postprandial:** se define como los niveles de glucosa en sangre a las 2 horas de la ingesta de un alimento. La determinación de este parámetro se utiliza para el diagnóstico de la diabetes y otras enfermedades del metabolismo de la glucosa, y para el cálculo del índice glucémico de los alimentos.



**Glucotoxicidad:** a la hiperglucemia sostenida  $> 250$  mg/dl, que inhibe la producción y acción periférica de la insulina que favorece la apoptosis (muerte celular) de las células beta.

**Hemoglobina glicada (glucosilada):** a la prueba que utiliza la fracción de la hemoglobina que interacciona combinándose con la glucosa circulante, para determinar el valor promedio de la glucemia en las últimas 12 semanas.

**Hexocinasa:** enzima que puede fosforilar a otras hexosas. Está presente en todas las células. Es inhibida por la glucosa-6 fosfato que es el producto de la reacción que cataliza. La hexocinasa cambia su conformación al unirse a las hexosas. Este cambio se produce gracias a que la enzima tiene dos dominios unidos por medio de otro más que actúa como una bisagra.

**Hiperglucemia en ayuno:** a la elevación de la glucosa por arriba de lo normal ( $>100$  mg/dl), durante el periodo de ayuno. Puede referirse a la glucosa alterada en ayuno o a la hiperglucemia compatible con diabetes, dependiendo de las concentraciones de glucosa.

**Hiperglucemia posprandial:** a la glucemia  $> 140$  mg/dl, dos horas después de la comida.

**Hipoglucemia:** al estado agudo en el que se presentan manifestaciones secundarias a descargas adrenérgicas (sudoración fría, temblor, hambre, palpitaciones y ansiedad), o neuroglucopénicas (visión borrosa, debilidad, mareos) debido a valores subnormales de glucosa, generalmente  $<60$ - $50$  mg/dL.

Pueden aparecer síntomas sugestivos de hipoglucemia cuando se reducen estados de hiperglucemia sin llegar a descender hasta los  $50$  mg/dl.

**Homeostasis de glucosa:** consiste en el mantenimiento de los niveles de glucosa en sangre en un nivel adecuado para mantener el equilibrio del cuerpo. Para hacer esto, cuando la glucosa en sangre es muy alta, el páncreas detecta esto y libera insulina.

**Infusión:** introducción en agua hirviendo o muy caliente de algunas partes de una planta, especialmente sus hojas o semillas, para extraer los principios activos.

**Insulina:** hormona polipeptídica producida por las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans. La insulina es la hormona más importante que coordina el uso que hacen los tejidos de los combustibles. Sus efectos metabólicos son anabólicos, favoreciendo, por ejemplo, la síntesis del glucógeno, triacilgliceroles y proteínas.

**Intolerancia a la Glucosa:** a los niveles de glucosa 2 horas post carga oral de 75 gramos de glucosa anhidra  $> 140$  y  $< 199$  mg/dl.

**Mezcalina:** es un alcaloide del grupo de las feniletilaminas con propiedades alucinógenas. Su nombre sistemático es 2-(3, 4, 5-trimetoxifenil) etanamina, pero también es conocida como 3,4,5-trimetoxi- $\beta$ -feniletilamina. Es el principal alcaloide del peyote (*Lophophora williamsii*). Culturalmente su importancia se limita a los efectos enteógenos que genera en las personas; sin embargo, tiene posibles aplicaciones médicas de mucha relevancia en campos como la psicología y la psiquiatría, así como en la investigación molecular de los mecanismos etiológicos de la esquizofrenia

**Neuropéptido:** son pequeñas moléculas parecidas a las proteínas de un enlace peptídico de dos o más aminoácidos. Se diferencian de ellas por su longitud, y que se originan por transducción sináptica cerebral.

**Neurotransmisor:** es una molécula liberada por las neuronas al espacio sináptico donde ejerce su función sobre otras neuronas u otras células (células musculares o glandulares). Son elementos clave en la transmisión de los estímulos nerviosos.

**Páncreas:** glándula de secreción recubierta por una delgada capsula de tejido conectivo, de la que parten en profundidad septos o tabiques que contienen los vasos de irrigación, los colectores de secreción exocrina y fibras nerviosas. Tabiques que dividen la glándula en una serie de lobulillos constituidos por los *acinis pancreáticos*. Esta glándula va a cumplir una doble función:

- a) Exocrina, a través de la secreción de enzimas digestivas encargadas de la degradación de los principios inmediatos, proteínas, grasas e hidratos de carbono.
- b) Endócrina, mediante la secreción de insulina y glucagón, hormonas que intervienen en el metabolismo de los glúcidos, complementando al hígado en el metabolismo de los hidratos de carbono.

**Pancreatitis:** es una inflamación del páncreas. Esto ocurre cuando las enzimas digestivas comienzan a digerir el páncreas. La pancreatitis puede ser aguda o crónica. De cualquier forma es grave y puede traer complicaciones.

**Polidipsia:** es la denominación médica que se le da al aumento anormal de la sed y que puede llevar al paciente a ingerir grandes cantidades de líquidos, habitualmente agua.

**Polifagia:** es el aumento anormal de la necesidad de comer que puede deberse a ciertos trastornos psicológicos o a alteraciones de tipo hormonal. Entre las enfermedades desencadenantes de este fenómeno pueden contarse la bulimia, el hipertiroidismo, la hipoglucemia, la ingesta de determinados fármacos, la acción de algunos relajantes musculares asociados a anestesia (Fenobarbital),

el síndrome premenstrual o a desaparecer la menstruación entre otros. También es uno de los principales síntomas de la diabetes mellitus.

**Poliuria:** es un signo médico que consiste en una emisión de un volumen de orina superior al esperado. Es un gasto urinario excesivo.

**Prueba PTOG: (Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa):** se requiere que el individuo haya ayunado al menos ocho horas antes de la prueba. El test consiste en que el individuo debe tomar una solución glucosada con 75 gramos de glucosa disuelta en agua, dos horas después se le hace el examen. Si el individuo tiene un nivel de glucosa en la sangre entre 140 y 199 mg/dl, se le diagnostica una pre diabetes llamada intolerancia a la glucosa. Si el resultado indica que tiene un nivel mayor que 199 mg/dl, entonces si es confirmada con otro test, se diagnostica diabetes.

**Psicotrópico:** es un agente químico que actúa sobre el sistema nervioso central, lo cual trae como consecuencia cambios temporales en la percepción, ánimo, estado de conciencia y comportamiento.

**Resistencia a la insulina:** a la disminución de la efectividad de esta hormona ya sea exógena o endógena, en los tejidos muscular, hepático y adiposo.

**Somatostatina:** es una hormona proteica de 14 aminoácidos producida por las células delta del páncreas, en lugares denominados islotes de Langerhans. Interviene indirectamente en la regulación de la glucemia, e inhibe la secreción de insulina y glucagón. La secreción de la somatostatina está regulada por los altos niveles de glucosa, aminoácidos, glucagón, ácidos grasos libres y de diversas hormonas gastrointestinales. Su déficit o su exceso provocan indirectamente trastornos en el metabolismo de los carbohidratos.

## REFERENCIAS

---

1. Joslin E, Kahn R, Weir G, King G, Jacobson A. Diabetes Mellitus de Joslin. 14ª ed. Boston EEUU: Lippincott Williams and Wilkins; 2005
2. Federación Mexicana de Diabetes A.C. [en línea]. México, D.F. [Actualizado el 9 de Marzo del 2013; revisado el 11 de Marzo de 2013] el Disponible en: <http://www.fmdiabetes.org/fmd/pag/index.php>
3. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. Secretaria de Salud. Publicada el 20 de Octubre de 2009 en Diario Oficial de la Federación.
4. Figuerola D. Diabetes. 4a ed. Barcelona, España: Masson; 2003
5. Geoffrey V, John C, Gareth W, Aguilera E. Diabetes: Aspectos difíciles y controvertidos. 2ª ed. Barcelona, España: ARS Medica; 2002
6. Diabetes Care. Volumen 36, Suplemento 1 Enero 2013. American Diabetes Association. [Actualizado Enero de 2013, consultado el 5 de Mayo de 2013] Disponible en: [http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement\\_1](http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1)

7. IMSS. Diagnóstico y tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2 [en línea]. México, D.F. [Actualizado el 15 Noviembre de 2012, consultado el 5 de Mayo de 2013] Disponible en:  
  
[http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Documents/000GER\\_DiabetesMellitus.pdf](http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Documents/000GER_DiabetesMellitus.pdf)
8. Díaz A. Presentan resultados del estudio EDGE realizado en 27 países. La Jornada México [Serie en línea]. 2013 [citado el 8 de Abril de 2013] Disponible en: <http://www.jornada.unam.mx/2013/03/01/sociedad/046n3soc>
9. Waldman S.A, Terzic A. Farmacología y terapéutica. 2ª ed. México: El Manual Moderno; 2010.
10. Katzung G. Farmacología básica y clínica. 2ª ed. México, D.F. El manual moderno; 1986.
11. NutriLearning. Actualización continua en nutrición para Profesionales. [en línea] Buenos Aires, Argentina. [Actualizado en Mayo de 2013; consultado el 2 de Junio de 2013]. Disponible en:  
  
[http://nutrilearning.com.ar/docs/util/diabetes/HIPOGLUCEMIANTES\\_ORAL\\_ES.pdf](http://nutrilearning.com.ar/docs/util/diabetes/HIPOGLUCEMIANTES_ORAL_ES.pdf)
12. American Diabetes Association. [en línea] USA [Actualizado Junio 2013; consultado el 11 de junio de 2013] Disponible en: <http://www.diabetes.org/espanol/todo-sobre-la-diabetes/diabetes-tipo-2/afecciones-y-tratamiento/medicamentos-para-la-diabetes.html>

13. Nogales AP, Arrieta BF. Incretinas: Nueva opción terapéutica para la Diabetes mellitus tipo 2. [en línea] Unidad de Nutrición y Dietética. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Madrid, España. 2011 [consultado el 5 de Junio de 2013] Disponible en: [http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1756/62/00620066\\_LR.pdf](http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1756/62/00620066_LR.pdf)
14. Vanda C, B. La experimentación biomédica en animales en los códigos bioéticos. Departamento de Patología. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia UNAM. México, D.F. Revista LAB-acta. Humanidades y Ciencia. 2010 Vol. 15 No 2. 69-73.
15. Genómicas. Boletín cuatrimestral del Posgrado en ciencias Genómicas. Ratones transgénicos: herramientas invaluableles en el estudio de la función de los genes. CONACYT. 2011
16. Ruiz de la Rosa F. La influencia de la diabetes experimental sobre la reactividad de la arteria renal del conejo [Tesis]. Universidad de Valencia. España: 2004.
17. Rodríguez RM, Méndez JD. Diabetes Mellitus experimental. Revista de Ciencia Veterinaria. UNAM. 2009; Vol. 6 (2): 347-377.
18. Animals models for studying Diabetes mellitus. [on line] Agriculture and Biology Journal of North America. 2010, 1(2):130-134 [Febrero 2010; consultado el 12 de junio de 2013] Disponible en: <http://scihub.org/ABJNA/PDF/2010/2/1-2-130-134.pdf>

19. Alarcon, F., Roman R., Flores. Plantas medicinales usadas en el control de la diabetes mellitus. Ciencia, 1993; 44:363-381.
20. Alonso RJ. Técnicas de comprobación de la actividad terapéutica de las plantas medicinales [en línea] Buenos Aires, Argentina. [Octubre 2011; consultado el 10 junio de 2013] Disponible en: <http://www.plantasmedicinales.org/farmacognosia>
21. Evans WC. Trease and Evans Pharmacognosy. 15° ed. United States: Bailliere Tindall; 2002.
22. Natural Resources Conservation Service. [en línea] United States Department of Agriculture. [Actualizado el 15 Abril 2013; consultado el 20 de Abril 2013]. Disponible en : <http://plants.usda.gov/java/ClassificationServlet?source=profile&symbol=TRPE24&display=31>
23. Pardanani JH, McLaughlin JL. Cactus Alkaloids. XXXVI. Mescaline and Related Compounds from *Trichocereus peruvianus*. LLOYDIA. The Journal of Natural Products. 1977; 40 (1): pp. 585-90.
24. Anderson E. The cactus family. Oregon: TimberPress; 2001.
25. Nugent J, Boniface J. Permaculture plants. Agaves y cacti. 2a ed. Australia: National Library. Australia; 2000.
26. Gottlieb A, Todd L. Peyote and Other Psychoactive Cacti. 1a ed. Berkeley California: Kristone Press. 1997



- 27.Otero L. Plantas alucinógenas. 4<sup>a</sup> ed. Barcelona, España: Paidotribo, S. L. 2001
- 28.Ott J, Hoffmann A. Pharmacotheon. Drogas enteógenas, sus fuentes vegetales y su historia. 1<sup>a</sup> ed. Barcelona, España. Natural Products Company. La liebre de Marzo;1999
- 29.Rey MB. Historia de las Hierbas Mágicas y Medicinales. Investigación abierta. 2<sup>a</sup> ed. Madrid. Nowtilus; 2008.
- 30.Marroquín SR, Flores PM, García BM, Mora GJL, Sánchez RJF, Aguilar CA. Efecto antihiper glucémico de un extracto acuoso de *Colubrina elliptica*. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2005; 36 (003): 27-32.
- 31.Carreón RS, Marroquín SR, Mora GJL, Valadez SCS, Flores CY, Flores PM, Hernández AVJ. Estudio del extracto etanólico de *Eryngium heterophyllum* (hierba del sapo); para comprobar su actividad hipoglucemiante y anti-inflamatoria. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2013; 44(2): 41-45
- 32.Alarcón, A.F., Roman, R.R., Pérez, G.S., Aguilar, C.A., Contreras, W.C., Flores, F.J. Study of the anty-hyperglycemic effect of plants used as antidiabetics. *Journal of Ethnopharmacology*. 1999, 61: 101-110
- 33.World Health Organization. Second report of the WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Technical report series. Geneva 1990; 646:66.

34. De Feo V. Ethnomedical field study in northern Peruvian Andes with particular reference to divination practices. *Journal of Ethnopharmacology*. 2002 Dic; 85 (1): 243-56
35. Valcárcel M., Cárdenas S.M. Automatización y miniaturización en Química Analítica. 2ª ed. Barcelona, España: Springer-Verlag Ibérica; 2005
36. Remington G. A. Farmacia. 20ª ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2003.